

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1951-1952. — N° 75

L'ÉRYTHROCYTOMÉTRIE

dans l'étude

de la Myélose Aleucémique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 25 Mars 1952.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

WILHELM Roger

Né le 9 Octobre 1921, à St-Etienne (Loire).

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'ÉRYTHROCYTOMÉTRIE
DANS L'ÉTUDE
DE LA MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1951-1952. — N° 75

L'ÉRYTHROCYTOMÉTRIE

dans l'étude

de la Myélose Aleucémique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 25 Mars 1952.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

WILHELM Roger

Né le 9 Octobre 1921, à St-Etienne (Loire).

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

—
1952

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. J. LEPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATE

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE,
MOREL, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTEIMER
Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er Age..	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	REBATTU
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale..	DECHAUME J.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SÉDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Stomatologie	DUCLOS
Histologie	NOËL
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Matière médicale et botanique.....	X...
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie..	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Biologie Médicale et Embryologie.....	X...
Pharmacie galénique	REVOL
Médecine Légale et Déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER

Professeurs titulaires sans chaire

Physiologie....	M. JOURDAN	Obstétrique....	M. BANSSILLON
-----------------	------------	-----------------	---------------

Maîtres de conférences — Agrégés

Chimie organ. et toxico	BADINAND	Pharmacie et Pharmacol.	DREVON
Physique biologique ...	BERGER	Matière médic. et botan	NÉTIEN
Parasitologie	COUDERT	Histologie	TUSQUES
Parasitologie.....	ROMAN		

Agrégés en exercice

Pathologie médicale ...	BRUN	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale ...	GIRARD M.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale ...	GIRARD P.	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale ...	JEUNE	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale ...	VACHON	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.	BÉRARD	Oto-Rhino-Laryngologie..	MAYOUX
Pathologie chirurgicale.	DARGENT	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.	DESJACQUES	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.	LABRY	Dermato-syphiligraphie..	THIERS
Pathologie chirurgicale.	MANSUY	Médecine légale et méde	
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.	cine du travail.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.	GUILLET		

Chargés des Fonctions d'Agrégés

Pathologie médicale....	PLAUCHU	Hygiène	MONNET
Chimie biologique.....	CREYSSEL R.	Bactériologie.....	BERTOYE A.

Examineurs de la Thèse

M. CROIZAT, *Président* ;

MM. JOSSERAND, THIERS et ROCHE, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR L. CHAMBOVET

*A lui qui aurait été si heureux de
notre succès, nous dédions ce travail
en témoignage de notre affection.*

A MA MÈRE, A MON PÈRE

*Toute ma vie sera un témoignage de
la reconnaissance que je leur dois. Ils
m'ont conduit avec la tendresse la plus
grande, les conseils inlassables, vers
le but, que grâce à eux, j'atteins au-
jourd'hui. Ils continuent à lutter pour
nous et avec nous. Leurs sacrifices,
leur travail et leur amour restent pour
moi un exemple. C'est bien peu que ce
travail pour leur témoigner mon im-
mense affection.*

A MES SŒURS, A MES BEAUX-FRÈRES

A MES NEVEUX, A MES TANTES, A MES COUSINS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

Depuis le début de nos études médicales, nous avons apprécié la valeur de son enseignement, nous avons été conquis par l'esprit de ses recherches, et l'affabilité de son accueil.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse, et nous consacrer des instants précieux pour nous guider dans son élaboration. Il nous fait le grand honneur de présider notre jury. Nous le prions d'agréer l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

Il a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse. Il nous fait un grand honneur auquel nous sommes extrêmement sensible. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE DOCTEUR THIERS
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous avons eu l'occasion d'admirer la rigueur de son enseignement et l'intensité de sa bonté. Le contact de ses élèves nous fait regretter plus encore de n'avoir pu travailler dans son service. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges, et lui adressons l'expression de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHE
PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Nous avons toujours trouvé auprès de lui l'accueil le plus bienveillant. Nous ne pouvons assez le remercier de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

A ce maître éminent, nous adressons l'hommage de notre profonde admiration.

AU DOCTEUR P. BOSSON

*Nous lui exprimons toute notre
reconnaissance pour l'aide précieuse
qu'il nous a apportée dans l'élabora-
tion de ce travail.*

*Qu'il trouve ici une preuve de notre
amitié.*

A MON CAMARADE PAYEN

En le remerciant de sa collaboration.

AUX SOEURS
DU SERVICE DU PROFESSEUR CROIZAT

Elles font notre admiration.

AU PERSONNEL
DU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE

A TOUS NOS MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. BOUYSSET

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTE
MEDECIN DES HÔPITAUX DE ROANNE

Nous avons eu la satisfaction d'être son interne. Il nous a appris à garder sans cesse le contact de la clinique dans l'élaboration du diagnostic et la surveillance de la thérapeutique.

Nous espérons qu'il trouvera dans ce travail les espoirs qu'il nous laissait entendre : il y trouvera certainement l'affection et la reconnaissance que nous lui portons.

C'est avec un immense regret que nous le quittons.

A MADAME LE DOCTEUR DUBOIS

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
MEDECIN DES HÔPITAUX DE ROANNE

En reconnaissance de la confiance qu'elle nous a accordée, qu'elle trouve ici l'expression de notre dévouement respectueux.

A MON AMI A. GERBAY

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTE

Depuis de longs mois il n'a cessé de nous guider de ses précieux conseils, nous initiant aux techniques du laboratoire.

Nous ne pouvons assez lui témoigner notre reconnaissance, mais nous sommes fier de l'assurer de notre amitié.

A MON AMI R. BRESSAND

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
DOCTEUR EN PHARMACIE

Ses conseils nous furent précieux. Qu'il trouve ici une preuve de notre amitié.

INTRODUCTION

Nous avons entrepris l'étude de 10 cas de myéloses aleucémiques dans le but d'essayer par l'étude biométrique des éléments rouges comparés du sang, de la moelle osseuse et de la rate, de préciser quelques notions concernant l'anémie des myéloses, sans cependant vouloir prétendre dans ce travail donner de cette anémie une conception physiopathologique définitive.

Quelles sont les limites de la myélose aleucémique ?

C'est un syndrome caractérisé essentiellement par ses lésions anatomiques qui consistent en une hyperplasie du tissu myéloïde dans les organes qui en contiennent normalement (moelle osseuse), et une hyperplasie dans la rate et le foie, de foyers d'hématopoïèse myéloïde, avec hyperplasie globale des trois séries : rouge (érythroblastes), granuleuse (myéloblastes), mégacariocytaire (mégacariocytes), d'où le nom de myélose. Ces trois séries conservent leur rapport réciproque. C'est une myélose globale des trois lignées, une typique panmyélose. Le terme de myélose signifiant hyperplasie du tissu myéloïde, et non pas hyperplasie de la moelle osseuse.

Se traduisant cliniquement par une splénomégalie chronique avec hépatothrombocytose plus discrète, sans adénopathies simulant le tableau de la leucémie myéloïde.

Et caractérisé hématologiquement par l'absence d'invasion massive du sang par les éléments blancs (cette myélose est donc aleucémique), par l'existence dans la formule sanguine d'une légère réaction myélocytaire associée à une habituelle érythroblastose.

Nous verrons dans la pathogénie que les causes d'une telle réaction sont sujettes à controverses.

Quant à la thérapeutique des myéloses elle n'est pas encore résolue. Se fondant sur l'hypothèse d'une affection à point de départ splénique, on fut conduit à agir sur la rate. Nous verrons quelle place peut avoir une telle thérapeutique.

Le traitement de l'anémie, façon de mourir de ces malades, n'a pas suscité beaucoup de travaux. L'hépathothérapie préconisée par HUGONOT et SONIER n'a pas donné le résultat escompté. Les transfusions peuvent pendant un certain temps aider à remonter cette anémie.

En fait ce problème est très difficile à résoudre, et nous verrons que les thérapeutiques que nous utilisons ne sont pas suivies dans tous les cas d'amélioration de l'anémie.

Actuellement, bien qu'on sache que l'érythropoïèse extra médullaire existe dans les myéloses, bien qu'on sache qu'il n'existe pas de frontières nettes entre les formes polyglobuliques et anémiques, on ne sait pas comment fonctionne l'érythropoïèse médullaire dans ces cas. Il semble extrêmement difficile d'apprécier cette érythropoïèse, et ses conséquences périphériques.

Il est, enfin, difficile de différencier par une étude d'ensemble la part splénique et la part médullaire dans les modifications érythrocytiques périphériques.

C'est une étude préliminaire de cet ensemble que nous avons tenté, et que nous exposerons. Dans ce but, après un historique succinct, nous établirons le plan suivant :

Dans un premier chapitre, nous envisagerons successivement :

1. — Un rappel sommaire des *moyens* d'étude du sang périphérique.
2. — L'aspect biométrique du sang périphérique.
3. — L'aspect de l'érythropoïèse médullaire.
4. — L'aspect de l'érythropoïèse dans la rate.

Et nous tenterons un essai de corrélation entre l'image sanguine et les érythropoïèses médullaires et spléniques.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons :

- 1° Les formes hématologiques de la myélose aleucémique.
- 2° Le diagnostic hématologique de la myélose aleucémique.
- 3° Le pronostic hématologique.
- 4° Le traitement de ces anémies.

Et enfin nous donnerons un essai d'interprétation de la pathogénie des myéloses aleucémiques et de leurs anémies.

HISTORIQUE

RATHERY, en 1902, sous le titre de splénomégalie myéloïde sans myélocythémie, donnait la première observation de la myélose aleucémique, alors qu'en 1879, HEUCK avait déjà décrit un cas d'ostéosclérose généralisée avec adénie, *hépatosplénomégalie et leucocytose légère*.

P. E. WEIL et CLERC décrivent des anémies avec myélemie.

VAGNEY et AUBERTIN en 1904, à propos d'observations semblables étudient les splénomégalies myéloïdes aleucémiques.

Il faudrait également signaler les cas de BEAUVY et GANDY 1906, de DONHAUSER 1918.

Nombre de ces auteurs ont insisté sur l'anémie qui accompagne de tels états myéloïdes et ont eu tendance à les faire entrer dans un chapitre spécial des anémies avec réaction hématopoïétique pseudo-leucémique.

C'est en 1914 qu'HIRSHFELD créa le premier le terme de myélose aleucémique à propos de 3 observations.

DI GIULIEMO en 1917, réserve un cadre théorique à l'*érythroleucémie* chronique.

Après la guerre, en 1921, BRANCHI revient sur les splénomégalies myéloïdes aleucémiques dans une observation avec examen histologique de la rate, illustrée d'une iconographie très complète.

ROCH et MOSER, VILLA, apportent des cas de myéloses aleucémiques secondairement transformées en leucémies myéloïdes ; l'on trouvera dans la thèse de MIZON inspirée par GAUDIER et HOUBE, une excellente mise au point de ces différents travaux.

En 1922, frappés par l'abondance des productions mégacaryocytaires rencontrées chez deux de leurs malades, FAVRE, CROIZAT et GUICHARD font une communication au Congrès Français de Médecine sur les réticulo-myéloses aleucémiques mégacaryocytaires.

Après en avoir recherché dans la littérature un certain nombre de protocoles similaires, ils les réunissent sous le nom « *myélomes aleucémiques mégacaryocytaires* » dans un article des Annales de Médecine du 20 décembre (1933).

Puis CROIZAT, dans les thèses de DUMONT (1933), de Mademoiselle AUBERT (1939), et RIONDET (1942), adoptent le terme de myélomes aleucémiques mégacaryocytaires et groupent l'ensemble des observations publiées.

Depuis les travaux se multiplient avec HEILMEYER, DI GULIELMO, FLORENTIN, DUSTIN, CHEVALIER et WEIL. Mais aucun n'avait attiré l'attention sur le caractère de l'anémie des myélomes. Cependant dans les publications de NAUWERCK et MORITZ (1908) puis HAGEDORN en 1926 et ZONDEK en 1928, sont décrites des *anémies microcytaires et hypochromes* dans des myélomes avec ostéoscléroses.

RIONDET, dans sa thèse, rapporte deux observations d'*anémie hypochrome* tandis qu'il admet que l'anémie des myélomes est normochrome ou hyperchrome.

TAYLOR et SIMPSON en 1950 rapportent un cas de myélome aleucémique avec fibrose médullaire et anémie microcytaire et hypochrome, bien que WYATT et SOMMERS dans une revue d'ensemble sur les myéloscléroses en 1950 n'attirent pas l'attention sur la sidéropénie tout en discutant le rôle possible des troubles du métabolisme des réserves de fer.

WINTROBE en 1946 pense que ces anémies sont *normochromes ou macrocytaires*.

ROHR en 1948 étudie les différentes réactions de la moelle dans cette affection. Tous les auteurs déjà cités ont pris part aux discussions physio-pathologiques sur cette affection, en particulier : HELLEE, ERF, HERBERT, METTIER, RUSK, HEWER, DONHAUSER, FIRKETET, CAMPOS, GALL.

CHAPITRE I

1° Moyens d'étude

Nous présentons 17 observations. Les quatre premières, ont été recueillies dans la littérature, les autres concernent des malades hospitalisés dans les services et suivis en général depuis plusieurs mois.

Le diagnostic des myéloses a toujours été conduit selon les principes habituels en usant des ponctions couplées des organes hématopoïétiques, mais l'étude du sang périphérique même dans certains cas des organes érythropoïétiques a été faite en se basant sur les techniques érythrocytométriques.

a) MESURE DES VALEURS MOYENNES DES HÉMATIES

Volume moyen, diamètre moyen, épaisseur moyenne indice de sphéricité selon les techniques définies par WINTROBE et d'autres auteurs. Nous utiliserons dans ce but la cellule de THOMA, et le tube à hématocrite à fond conique ou cylindrique de WINTROBE. Cet ensemble permet de définir le profil globulaire (CAZAL).

— Macrocytose, microcytose, normocytose.

— Intervention de sphérocytose en tant que déformation primordiale ou secondaire.

b) MESURE DES CONSTANTES HÉMOGLOBINIQUES

L'hémoglobine est mesurée avec l'hématocrite de ZEISS-IXON en admettant que 100 % correspondent à 160 g. par litre.

La valeur globulaire est calculée de même que la plus importante C.C.H.M. dont la formule peut s'écrire :

$$\text{C.C.H.M.} = \frac{\text{H}_2 \text{ g. \%}}{\text{Ht}}$$

Cet ensemble de mesures nous a permis de fixer les valeurs que nous considérons en fonction de nos techniques et de nos appareils comme normales :

Globules rouges : G.R. : 5.000.000 $\pm$ 300.000
Hématocrite : Ht : 44 % $\pm$ 2 %
Volume moyen : Vm : 84 $\pm$ 2 microns cubes
Diamètre moyen : Dm : 7,25 $\pm$ 0,15
Epaisseur moyenne : Em : 2,2 $\pm$ 0,08
Indice de sphéricité : I.S. : 3,4 $\pm$ 0,5
Hémoglobine : Hb : 160 g. % $\pm$ 5
Valeur globulaire : V.G. : 1
C.C.H.M. : 33 % $\pm$ 3 %.

Ces valeurs nous serviront de base dans l'étude des déformations des Erythroblastes.

c) LA COURBE DE PRICE JONES

L'établissement de la courbe de Price Jones est une méthode statistique de réelle valeur dans l'expertise biométrique du sang périphérique. C'est certainement l'examen le plus utile dans ce but.

Nous l'établissons habituellement en mesurant 250 globules en parcourant toute la lame, en évitant les hématies trop déformées. Cette mesure est faite avec un oculaire micrométrique étalonné soigneusement par deux opérateurs.

Cette courbe est analysée de la façon suivante : calcul de la déviation standard que nous considérons comme normale à 0,45 $\pm$ 0,05, et accessoirement le coefficient d'anisocytose normal à 6 % $\pm$ 1. Mais surtout, nous entreprenons l'étude analytique de cette courbe : décomposition de la courbe en ses différentes populations, détermination des paramètres, des composants : diamètre, fréquence et déviation standard.

Cette détermination varie suivant les techniques mathématiques appliquées à la courbe de Price Jones par MORGENSEN, reprise en 1948 par LARSEN, permet de rendre très exactement compte des populations globulaires présentes dans le sang.

Si ces mesures longues et souvent très laborieuses sont dans le sang d'une précision assez grande, quand il s'agit de

les appliquer à la moelle et à la rate, nous nous heurtons à l'extrême anisocytose des éléments érythroblastiques à l'irrégularité des colorations, aux altérations des étalements quand une cause pathologique ne vient pas altérer les érythroblastes, et au fait que les érythroblastes sont de forme difficile à évaluer (Méthode de THORÈLE). Cependant, dans quelques cas, nous avons à l'aide d'un oculaire micrométrique essayé de mesurer systématiquement tous les éléments érythroblastiques des différents foyers d'érythropoïèse rencontrés. Cette mesure très longue est faite en tenant compte de tous les diamètres des érythroblastes et en prenant la moyenne de ceux-ci. Des courbes sont établies qui rendent compte de la présence plus ou moins importante des microblastes ou des macroblastes.

De l'ensemble de ces moyens, une étude des modifications érythropoïétiques des myélozes a été faite que nous rapportons dans nos observations.

2° Aspect biométrique du sang périphérique

L'IMPORTANCE DE L'ANÉMIE.

Au début l'anémie est peu marquée, 3.500.000 globules rouges avec un seul signe : l'asthénie, qui a une valeur plus importante que ne le laisse prévoir une simple énumération globulaire. C'est seulement à la période terminale que l'on trouve d'énormes anémies.

La réaction myéloïde sanguine est constante, 100 % des cas. L'érythroblastose sanguine est variable, en fonction de l'érythropoïèse médullaire, elle n'atteint que dans un cas 15 % variant en général de 0 (4 cas) à 9 % (1 cas). Il s'agit toujours d'érythroblastose de petite taille.

Le nombre des globules blancs suit en général le nombre des globules rouges, et la granulopénie est un symptôme tardif.

La formule est souvent à prédominance lymphomonocytaire.

Les plaquettes sont presque diminuées dans tous les cas, sauf dans un seul cas : M. B..., où elles étaient augmentées, isolées, et quelquefois monstrueuses.

LA VALEUR GLOBULAIRE.

Elle n'a jamais été trouvée très diminuée, elle voisine 0,9, raison pour laquelle les techniques anciennes ne permettent pas de parler d'hypochromie.

Nous préférons alors définir cette anémie non seulement en fonction de la valeur globulaire, qui s'avère inconstante dans sa valeur quand l'anémie est inférieure à 2.000.000, mais en fonction de la C.C.H.M..

(La baisse de la C.C.H.M. et la microcytose sont les signes pathognomoniques de l'anémie sidéropénique) WINTROBL.

LES DIMENSIONS MOYENNES GLOBULAIRES.

Le Vm varie de 76 à 116 .

- inférieur à 83 dans 4 cas sur 7.
- égal à 83 dans 2 cas,
- supérieur à 84 dans 1 cas.

Le Dm varie de 6,4 à 7,3 :

- égal à 7,2 dans deux cas,
- inférieur à 7,2 dans 6 cas.

I.S. : inférieur à 3 dans deux cas.

A. : supérieur à 10 dans 8 cas sur 8.

Donc le type des hématies dans cette affection peut au sujet de ces 8 cas avec ostéosclérose, se schématiser ainsi :

Microcytose et hypochromie vraie dans 4 cas sur 8.

Microcytose et hypochromie et tendance sphérocytaires, dans deux cas.

Normocytose et hypochromie dans 2 cas.

Si nous comparons avec les observations de myélome sans ostéosclérose rapportées, nous constatons :

2 normocytoses sans hypochromie,

1 microsphérocytose sans hypochromie.

Ainsi le type globulaire des anémies des myélomes aleucémiques est variable :

Normocytaire dans la plupart des cas, quand il n'existe aucune ostéosclérose, exceptionnellement microcytaire et normochrome.

Hypochrome et microcytaire dans de nombreux cas, hypochrome et microsphérocytaire dans certains cas, hypochrome et normocytaire très rarement quand existent des lésions osseuses.

Ainsi l'hypochromie apparaît comme un signe fréquent dans les myélomes avec ostéosclérose, mais il faut essayer par des méthodes plus précises d'apprécier le degré probable de microcytose.

ETUDE DE LA COURBE DE PRICE JONES

Un premier point attire l'attention, cette courbe est pathologique, hétérogène et formée de plusieurs populations. Cette hétérogénéité doit faire supposer que le sang des myélomes est formé de plusieurs sortes d'hématies, dont nous allons essayer de déterminer le type.

La déviation standard est toujours supérieure à 1. Le coefficient d'anisocytose supérieur à 10 %.

L'étude de la décomposition mathématique des courbes conduit aux conclusions suivantes :

La courbe est formée d'au moins deux populations, l'une microcytaire l'autre normocytaire.

La population microcytaire est très importante, jamais inférieure à 20 % de l'ensemble des hématies, elle est souvent plus de 50 % supérieure.

Son diamètre moyen est de $5,8 \pm 0,25$ microns. Elle varie en fonction de la thérapeutique martiale et de l'activité des centres érythropoïétiques. Quelle que soit l'intensité de la thérapeutique, et contrairement aux autres anémies sidérosensibles, elle ne disparaît jamais, témoignant de la constance des phénomènes sidéropéniques.

La population normocytaire est variable. En effet dans certains cas elle n'est pas purement normocytaire, mais s'y ajoute un contingent macrocytaire, *autonome*.

N'est-ce qu'un apport physiologique de macrocytes à la population normale.

Il semble, à la lumière des décompositions des courbes que, contrairement à ce qu'on voit dans les anémies macrocytaires des cirrhoses ou du myxoedème, cette macrocytose soit, dans la plupart des cas, accessoire.

Dans un cas cependant, on peut se demander s'il n'existe pas de macrocytose pathologique réelle.

Quoiqu'il en soit, celle-ci n'apparaît que comme l'un des éléments de l'ensemble périphérique, population n'atteignant jamais plus de 10 % des hématies.

Cette normomacrocytose varie surtout en fonction de l'état d'activité des organes érythropoïétiques et secondairement en fonction de la thérapeutique martiale.

En effet, en fonction de l'activité thérapeutique, la normocytose augmente et l'anisocytose diminue. Mais ces modifications restent assez minimes dans la plupart des cas.

Dans les myélomes aleucémiques non ostéosclérotiques, la courbe garde un aspect très anisocytaire, mais si plusieurs populations la forment, aucune n'a de prédominance, et il n'existe jamais plus de 10 % de microcytes, plus de 20 % de macrocytes.

De nombreux intermédiaires entre les 3 types classiques existent par ailleurs avec un aspect normocytaire prédominant.

On pourrait dès lors admettre que l'anémie des myélomes aleucémiques avec lésions osseuses est, dans la majorité des cas, rapportée *hypochrome*, à très nette tendance microcytaire, tandis que l'anémie des myélomes aleucémiques sans troubles osseux est dans la majorité des cas *normochrome et normocytaire* quand existe un très net *hypofonctionnement* médullaire.

Quand existe une *hyperplasie* médullaire avec *hypoplasie* splénique, les mêmes phénomènes se reproduisent.

Si l'*érythropoïèse* splénique est intense un apport macrocytaire existe.

3° Aspect de l'érythropoïèse médullaire

a) LES CONCEPTIONS CLASSIQUES

Le plus souvent, la moelle apparaît rouge, active dans les côtes, le sternum, le fémur. Dans les formes aplastiques elle est jaunâtre. Dans les cas d'ostéosclérose, la corticale des os longs est épaissie aux dépens de la cavité médullaire, les os plats ont un aspect de pierre.

Histologiquement, cette moelle est active, riche en éléments nucléés en myélocytes, mégacariocytes, sauf dans les formes aplastiques. Cependant, CROIZAT dans la thèse de RIONDET (1942) signale un aspect assez particulier de l'érythropoïèse médullaire « dans beaucoup d'examen, les érythroblastes ont pu être confondus avec des lymphocytes, ces deux types de cellules possèdent un noyau dense contracturé ».

ROHR, dans une étude récente, pense que l'état médullaire des myélomes peut être différencié en plusieurs types :

- moelle uniformément hyperplasique,
- moelle vide, associée à une ostéosclérose,
- moelle simplement hypoplastique avec anémie même quand il n'existe pas d'ostéosclérose,
- moelle riche des polyglobuliques.

Mais dans les formes d'évolution chroniques, l'érythropoïèse est toujours très relative, le pourcentage des érythroblastes est souvent inférieur à 10 %, les formes immatures sont nombreuses, bien qu'il existe des érythroblastes orthochromatiques de petites tailles.

WYATT et SOMMERS, en 1950, étudient plus spécialement l'érythropoïèse des moelles rencontrées dans les myéloscléroses.

Plusieurs stades sont décrits dans cette affection, au point de vue médullaire.

Premier stade pendant lequel une hyperplasie normoblastique et myélocytaire existe, avec augmentation des cellules du réticulum et des cellules souches.

Deuxième stade d'atrophie myéloïde progressive. Des foyers d'aplasie surviennent avec présence de petites cellules inclassables. Il existe, et c'est ce qui oppose ces formes aux anémies aplastiques habituelles, un très important dégat de l'architecture osseuse : le réticulum médullaire est très prédominant, les cellules réticulaires sont séparées par une matrice fibrillaire et granuleuse avec vaisseaux dilatés entourés de mégacariocytes et de petites cellules. Les érythroblastes sont très diminués.

Le dernier stade est l'ossification avec cavités médullaires scléreuses formées seulement d'un réticulum fibrillaire amorphe.

Cliniquement ces auteurs ont constaté sur 129 cas : 2 moelles normales, 2 atrophiques, 16 hyperplasiques, 80 scléreuses ou fibreuses.

Il ne semble donc pas qu'à la lumière de ces travaux, on puisse dégager une notion nette de l'état qualitatif de la série érythroblastique dans cette affection.

b) NOS CONSTATATIONS

Dans nos observations nous avons rencontré surtout la forme hypoplastique, la forme hyperplasique a été constatée dans deux cas.

Cette hypoplasie porte sur toutes les séries, mais plus particulièrement sur la série blanche. En fait, il existe des éléments dont la différenciation est difficile entre lymphocytes et érythroblastes polychromatophiles.

L'étude biométrique de la série érythroblastique nous a permis de faire les constatations suivantes : Les érythroblastes ne sont jamais en amas, formant de vrais centres ou foyers érythroblastiques, ils sont disséminés dans le reste des éléments et leur comptage est très long.

La courbe de maturation permet de constater un fait très important : il existe des éléments basophiles en assez grand nombre et des éléments très évolués, avec entre les deux quelques éléments intermédiaires. Mais le nombre des cellules atypiques, à propoplasma altéré, à noyau normal, à coloration incomplètement acidophile est grand.

Si ces formes sont assimilées aux érythroblastes ferriprives, la courbe de maturation est alors presque normale avec légère augmentation des érythroblastes orthochromatiques. Si au contraire, on fait de ces noyaux isolés, des noyaux de lymphocytes, c'est une courbe en V renversée qui est obtenue.

Les éléments de taille habituelle quels que soient leurs types, varient de 68 à 25 % de l'ensemble des érythroblastes, car c'est un fait important ; il existe dans ces cas une abondance très particulière d'éléments de très petites tailles, certains atteignant 5 microns — ces éléments dont moins de 50 % sont normalement constitués, quant à leur protoplasme, ont toujours un noyau correspondant à leur âge tandis que le cytoplasme semble atteint dans son évolution acidophile. Dans aucun cas nous n'avons trouvé de moelle présentant un quelconque caractère macroblastique.

Les mitoses, présentes surtout dans les érythroblastes polychromatophiles semblent normales en nombre et en qualités.

Ainsi il nous a semblé que dans les myéloses avec ostéosclérose existait une atteinte très particulière de la série érythroblastique caractérisée par :

— Une diminution globale de l'érythropoïèse, avec cependant conservation des rapports numériques entre celle-ci et la granulopoïèse, mais diminution de ces deux séries en face des cellules de la trame.

— Une diminution très nette, mais variable, de la normoblastose, remplacée par quelques éléments du type macroblaste, basophile et surtout par des microblastes dont les caractères tinctoriaux nous font penser qu'il s'agit de cellules ayant gardé leur caractère évolutif nucléaire, mais présentant une altération de leur évolution cytoplasmatique. Ces éléments, qui forment les éléments microcytaires de la série érythroblastique médullaire sont vraisemblablement ceux décrits par REVOL et MOREL en 1950 sous le nom d'érythroblastes ferriprives.

Ces altérations qualitatives semblent être spécifiques des lésions fibreuses ou scléreuses de certaines formes de myélome.

L'évolution thérapeutique a pu être suivie dans trois cas seulement. Il a été constaté dans ces 3 cas.

Quantitativement, après sidérothérapie une reprise de l'érythropoïèse puisque les éléments en valeur relative augmentent de façon importante, atteignant dans un cas 48 %, bien que l'ensemble de la moelle évoque l'hypoplasie. Dans ces cas, l'érythropoïèse a plus le caractère normocytaire, mais il persiste toujours au moins 30 % d'érythroblastes petits. Les autres séries ne sont en rien modifiées par le traitement martial.

Il existe donc certaines formes particulières de myélose dans lesquelles les altérations de la série érythropoïétique sont caractérisées par l'apparition dans une moelle hypocellulaire de microblastes du type ferriprive. Cet aspect étant parfois modifié par la thérapeutique martiale qui amène une augmentation relative de l'érythroblastose et une diminution de la microblastose.

4° Aspect de l'érythropoïèse dans la rate

a) LES CONCEPTIONS CLASSIQUES.

Les lésions sont toujours très complexes.

Il existe une véritable culture histiocytaire et endothéliale (CROIZAT), développée aux dépens des cellules, des mailles réticulaires et de l'endothélium des sinus.

Sur ce fonds réticulo-endothélial, chargé parfois de pigments d'hémosidérine (WAYTT), existent trois sortes de production isolée :

a — Les îlots érythroblastiques centrés par des cellules réticulaires (DI GUGLIELMO) basophiles ou des hémohistioblastes érythremiques, sont formés d'érythroblastes plus ou moins évolués et parfois de mégaloblastes.

b — Les îlots myélocytaires.

c — Les îlots mégacariocytaires.

WAYTT et SOMMERS constatent les altérations suivantes de la rate dans les myéloscléroses : dans la pulpe rouge existe une activité d'hématopoïèse extra médullaire. Les cellules des sinus sont grandes, et desquament dans la lumière des capillaires. Ces cellules forment les cellules primitives de l'hématopoïèse. Les autres, celles des lignées sont

groupées autour des capillaires sinusoïdes. Fibrose et dépôt de fer dans les cellules macrophages se rencontrent. Enfin après irradiation splénique il se crée une nécrose des éléments hématopoïétiques. Ces notions sont d'ailleurs confirmées par tous les auteurs.

b) DONNÉES FOURNIES PAR NOS OBSERVATIONS

Il est extrêmement difficile de faire une étude biométrique très complète des cellules érythropoïétiques présentes dans la rate, du fait de leur rareté, et du fait de leur déformation.

L'érythropoïèse splénique est très variable.

Sur 6 cas nous avons constaté :

Dans 2 cas, l'érythropoïèse était voisine de 35 à 40 %.

Dans les autres cas, elle était inférieure à 5 %.

L'aspect global de cette érythropoïèse est d'être du type foetal, c'est-à-dire à tendance macrocytaire. En effet, dans deux cas, une nette prédominance de macroblastes existait, cellules basophiles de taille variant entre 18 et 20 microns. Les globules rouges nucléés sont aussi souvent très grands. Mais il existe cependant un fond microblastique important dans cette érythropoïèse ; microblastes orthochromatiques le plus souvent parfaitement constitués.

Il est classique de dire à la suite des expériences de WINTROBE que les globules rouges formés par l'érythropoïèse splénique sont des macrosphérocytes hypochromes.

Il semble donc que l'on puisse admettre que l'érythropoïèse splénique est en général normoblastique. Mais quand elle atteint des taux très élevés elle a une nette tendance à être du type macroblastique, bien que certains érythroblastes orthochromatiques soient du type microblastique.

Essai de corrélation entre l'image sanguine et les érythropoïèses médullaires et spléniques

a) VARIATION DES DIMENSIONS GLOBULAIRES ET ÉRYTHROBLASTOSES SANGUINES

Observations	Dm	Vm	Mi %	Ma %	E. Pol.	E. O.	G.R.N.
Mme Pa...	6,7 7,2	78 80	70 20	5 25	2		5
M. Ch...	7		40	20		8	1
M. He...	6,6 6,4	84 76	35 60	10 1	0 0		
M. Ba...	7,3 7,2	116 88	25 0	8 0		2 1	4 3
M. Ab...	6,6 6,7	84 79	60 50	2 8		3	3 1
Mme Bi...	7,3	94	8	9	4	8	
M. De...	7,1	90	20	20	4	2	7

Ce tableau permet de constater :

1. Le Dm est inférieur à 7, et la microcytose est élevée.
2. Le Dm est supérieur à 7, l'érythroblastose sanguine est nette.

b) L'ÉRYTHROCYTOMÉTRIE ET L'ÉRYTHROPOÏÈSE SPLÉNIQUE

Observat.	Dm	Vm	A.	Mi	Ma	Eryt. %	Bas. %	Pol. %	Orth. g. %
M. Ab...	6,6	84	18	60	2	8			
M. Ba...	7,3	116	11	25	10	45,5	42	30	13,7
M. He...	6,6	84	18	35	5	3,5	12	75	13

On peut donc constater :

1. Dans 2 cas, le Dm est égal à 6,6 et la macrocytose à 8 %, l'érythropoïèse splénique est inférieure à 8 %, elle est à prédominance poly et orthochromatique.

2. Dans un cas le Dm est de 7,3, la macrocytose de 10 %, la microcytose faible, l'érythroblastose de 45 % à prédominance basophile.

ÉRYTHROCYTOMÉTRIE ET ÉRYTHROPOÏÈSE MEDULLAIRE

<i>Observat.</i>	<i>Dm</i>	<i>Vm</i>	<i>A.</i>	<i>Mi</i>	<i>Ma</i>	<i>Eryt.</i> %	<i>Bas.</i>	<i>Pol.</i>	<i>Orth.</i>	<i>G.R.N.</i>
Mme Pa...	6,6	78	10	70	5	0				
M. Ch...	7		10	20	20	18	5	25	70	
M. He...	6,6 6,4	84 76	18 17	35 60	5 1	0 49	27	42	28	2
M. Ba...	7,3 7,2	116 88	10 0	25 0	8 0	32 32	25 6	17 30	34 47	24 15
M. Ab...	6,6	84	18	60	2	0				
M. Bi...	7,3	94	13	10	8	8	30	30	40	
M. De...	7,1	90	17	15	25	11 23	20 10	49 50	31 35	5

Ces faits permettent de constater :

1. Le Dm est inférieur à 7 et la microcytose importante si l'érythroblastose est assez faible, en tous cas si elle est à prédominance de microblastes.

2. Le Dm est supérieur à 7 dans les cas de moelle qualitativement normale. Basophilie prédominante.

EN CONCLUSION GÉNÉRALE

On peut différencier plusieurs tableaux :

1) Une anémie microcytaire et hypochrome caractérisée par l'apparition dans le sang de plusieurs populations globu-

laires, par une hypoplasie médullaire, avec apparition de microblastes et par une hyperplasie érythropoïétique splénique prédominante en macroblastes.

2. Une anémie normocytaire avec moelle hypoplastique, mais avec une forte réaction du système réticulo-endothélial, accompagnée d'une rate myéloïde prédominante en éléments blancs.

3. Une forme hyperplastique caractérisant la polyglobulie des myéloses aleucémiques, mégacariocytaires.

Les deux dernières formes retiendront peu notre intérêt, et nous n'étudierons que l'évolution clinique des formes sidérosensibles.

CHAPITRE II

1° Formes hématologiques de la myélose aleucémique

Nous avons été amené à différencier certaines formes cliniques vues sous l'angle de l'anémie ; et nos observations permettent de distinguer plusieurs cas.

1) LA MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE ET L'OSTÉOSCLÉROSE

Dans la majorité des cas de très net hypofonctionnement médullaire (moelle hypoplastique) s'accompagnant d'une anémie hypochrome, à nette tendance microcytaire parfois sidérosensible, il existait des signes légers ou manifestes de sclérose osseuse.

L'existence de lésions osseuses a déjà été signalée dans les observations de NEUWERCK, de HAGUEDORN, de ZADEK. L'école Lyonnaise a également attiré l'attention sur ces formes osseuses de la myélose aleucémique suscitant la thèse de DENOYEL.

La fréquence de l'ostéosclérose a été abondamment discutée et BOUSSER en 1950 admet que cette fréquence est de l'ordre de 95 %.

2) LA MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE SANS OSTÉOSCLÉROSE

Quand existe également un très net hypofonctionnement médullaire s'accompagnant d'une anémie normochrome et normocytaire dans la majorité des cas, il n'y a pas de troubles osseux et l'anémie dans ces cas est banale, secon-

daire. Elle n'est ni sidérosensible, ni hépatosensible. Dans ces cas, l'érythrocytométrie a un intérêt plus réduit.

3) LES FORMES POLYGLOBULIQUES

Les formes polyglobuliques de la myélose aleucémique doivent d'abord être distinguées de la maladie de VAQUEZ, (ou érythrémie chronique).

Dans la maladie de VAQUEZ, il y a simplement augmentation du passage dans le sang de globules rouges adultes sous formes jeunes, ou tout au plus, peut-on trouver de rares érythroblastes dans le sang, ce qui est déjà une première différence avec la myélose aleucémique. Et surtout dans la maladie de VAQUEZ, la lésion anatomique est avant tout médullaire, consistant en une hyperplasie de la série rouge dans la moelle osseuse sans grosse réaction de la série blanche.

Dans la rate et le foie, il n'y a pas de reviviscence hémato-poïétique, pas de foyers myéloïdes, mais simplement congestion et dilatation vasculaire. Tous ces caractères opposent donc l'érythrémie chronique aux myéloses aleucémiques polyglobuliques.

Ces formes polyglobuliques de la myélose aleucémique sont souvent accompagnées de microcytose et d'hypochromie. Elles sont sensibles au phosphore radioactif, et dans un cas, elles furent sensibles à la sidérothérapie.

2° Diagnostic hématologique de la myélose aleucémique

Nos observations montrent de façon particulièrement nette la valeur diagnostique de l'érythrocytométrie.

En effet, l'étude du sang périphérique par l'érythrocytométrie fournit des renseignements qui complètent les données du médullogramme. Les diagnostics logiques auxquels conduisait l'étude de la moelle chez certains de nos malades, étaient, du fait du contraste entre l'anémie grave et la faible réaction érythroblastique médullaire, celui d'anémie hypoplastique. L'érythrocytométrie a permis de poser parfois l'indication de la sidérothérapie grâce en particulier à la C.C.H.M. et à la courbe de Price Jones. En effet, dans ces

anémies, les valeurs moyennes sont sensiblement peu abaissées.

Avant d'admettre l'existence de formes hypogénératives des anémies ferriprives, il faudrait discuter de la valeur du médullogramme en tant que moyen d'exploration de l'ensemble du système hématopoïétique. Comme toute biopsie, le myélogramme renseigne seulement sur l'état local de la moelle au lieu de la ponction. C'est par extrapolation, en admettant que le système médullaire est homogène, qu'on lui donne une valeur d'exploration de l'ensemble de la moelle hématopoïétique. Et on ne peut éliminer même en dehors des cas où existe une métaplasie myéloïde du foie et de la rate, la possibilité de variations locales de la composition médullaire. Et l'évaluation quantitative du tissu myéloïde en fonctionnement reste pour ce moment en dehors des possibilités cliniques. Nous ne croyons pas que là soit la clef du problème, et que les anomalies du myélogramme dans nos observations puissent être expliquées par des variations locales de la composition médullaire. Les ponctions multiples pratiquées chez certains malades, ne nous ont pas montré de grosses différences de formules entre les divers secteurs de la moelle.

Par ailleurs, il semble que ces anomalies caractérisant l'évolution des érythroblastes ferriprives sont très particulières, et l'on peut très facilement confondre les érythroblastes ferriprives à protoplasma presque inexistant avec des noyaux lymphocytaires. L'intervention des colorants est à ce sujet d'une grande importance, et une coloration très foncée renforce cette erreur.

3° Pronostic hématologique

Il est difficile de se faire une opinion sur la durée de l'évolution des myéloses aleucémiques. En effet, dans la majorité des cas, on manque de repères pour en fixer le début. Pendant longtemps la maladie passe inaperçue. En se fondant cependant sur les anamnésiques, on peut se rendre compte que son temps d'évolution est assez variable, il se chiffre le plus souvent par de nombreuses années. Il s'agit d'une affection encore plus chronique que la leucémie myéloïde. La longue durée se voit en particulier dans les ostéoscléroses (HAGUEDORN, 3 ans, NAUWERCK, 9 ans).

Le délai moyen de l'évolution est de deux à trois ans dans les formes habituelles. Le délai peut être du reste beaucoup plus court. On a même pu parler de formes aiguës (malades de SPERONI, de DUSTIN, de FIRKETT, de DECHAUWÉ).

Quelle que soit sa durée, l'évolution de cette maladie semble toujours fatale à plus ou moins longue échéance même dans les formes anémiques de la maladie.

Chez M. H... le fer a été bienfaisant. Il a permis une survie, il est vrai précaire, de deux ans.

M. B... depuis un an est en excellent état alors que toutes les thérapeutiques s'étaient révélées inefficaces.

M. A..., la radiothérapie s'est montrée inopérante alors qu'un essai de traitement martial semblait au contraire amener des résultats favorables

4° Traitement

I. — THÉRAPEUTIQUE CLASSIQUE

La thérapeutique des myéloses doit pouvoir trouver dans les concepts physiopathologiques un appui important.

Se fondant sur l'hypothèse d'une affection à point de départ splénique, trouvant dans la splénomégalie et l'érythropoïèse extramédullaire un lien d'action possible, on fut conduit à agir sur la rate.

La radiothérapie splénique utilisée par tous les auteurs à la suite de WEILL, HUGONOT, GOLDSCHMITT, MAY, agit principalement sur les formes à tendances granuleuses, car elle n'atteint que peu l'érythroblastose.

La prudence semble être la règle dans les indications de la radiothérapie chez les malades atteints de sclérose médullaire (CROIZAT et REVOL), la rate constituant un facteur d'hématopoïèse supplémentaire devenu indispensable. L'hépatothérapie préconisée par HUGONOT et SOHIER est peu efficace. Les transfusions seules méritent d'attirer notre attention. L'observation de M. H... permet d'ailleurs de tirer les conclusions suivantes exposées par WILSON :

Dans les premiers jours de la maladie, leur effet est spectaculaire, mais au bout d'un certain temps, le malade tolère mal la transfusion même faite dans les conditions les meilleures ; et fait plus grave, cette transfusion est sans effet sur la montée globulaire, elle entraîne même parfois une hémolyse secondaire.

II. — LA SIDÉROTHÉRAPIE

Les myéloses évoluant fréquemment par poussées successives, il est difficile de se faire à leur sujet une opinion thérapeutique.

Contre toute attente, la sidérothérapie a permis dans certains cas d'obtenir quelques résultats souvent nets et d'ailleurs toujours partiels. La numération globulaire, l'apparition d'une crise réticulocytaire, les modifications érythrocytométriques, le myélogramme, le dosage du fer sérique, permettent de suivre dans certains cas l'amélioration apportée par cette thérapeutique. La montée globulaire dans les cas sensibles est rapide, atteignant en certains cas, en 25 jours 2.400.000 globules rouges. Cependant, arrivée autour de 4.000.000, cette montée est stoppée quelle que soit la dose de fer utilisée, comme si le traitement ferrique n'agissait que sur le cortège ferriprive, restant sans effet sur les autres perturbations globulaires ou du moins au même degré.

*
**

La crise réticulocytaire précède de quelques jours la montée des hématies, mais dans certains cas cette crise est assez fruste, alors qu'on peut parfois observer des poussées en éclairs de la réticulocytosé.

Cette augmentation du taux des réticulocytes est surtout fonction du taux de l'hémoglobine et des hématies avant le traitement, elle est inversement proportionnelle à ce taux (MINOT).

Mais cette crise réticulocytaire résultant de trop nombreux facteurs ne permet pas de juger nettement des effets thérapeutiques. Elle peut même manquer dans les cas de succès thérapeutique.

Les modifications érythrocytométriques sont très caractéristiques, Elles portent sur deux points :

- La courbe de Price Jones,
- La C.C.H.M.

a) LA COURBE DE PRICE JONES

Elle révèle la disparition du contingent microcytaire, tandis que les valeurs moyennes se normalisent.

Cette disparition des microcytes apparaît assez rapidement et devient complète le cinquantième jour.

L'anisocytose, comme la déviation standard se normalise. Quant à la macrocytose, elle ne vient que témoigner de l'effort de régénération médullaire et n'a que la valeur de la réticulocytose.

Fait à noter, le contingent microcytaire de la courbe de Price Jones réapparaît dès l'arrêt de la thérapeutique.

b) LA C.C.H.M.

Sa montée est parallèle à celle de l'hémoglobine, mais parfois plus lente. Elle débute de façon rapide, se stabilise à 30 % pendant une longue période, chiffre atteint le quinzième jour en général. Dans une dernière partie, cette constante varie peu, restant à un chiffre infra-normal, et traduit ainsi l'hyposidérose menaçante. Cette constante permet de suivre très exactement l'évolution de la sidérothérapie, et constitue avec le fer sérique un des meilleurs tests des effets thérapeutiques.

Une anémie sidéropénique est guérie lorsque la C.C.H.M. s'établit à 34 %. Si le chiffre des hématies n'est pas normal à cette époque, il faut rechercher une cause en dehors de la sidéropénie.

La valeur globulaire a une évolution variable puisqu'elle est fonction de la taille des hématies. Cette V.G. peut être presque normale quand le pourcentage des macrocytes est élevé. Ces faits rendent aléatoire la surveillance de la sidérothérapie par cette constante. La C.C.H.M. elle, ne fait pas intervenir le contingent macrocytaire.

Quant au fer sérique, il subit d'importantes modifications sous l'influence du traitement martial, on observe souvent au début une chute du fer sérique, car la moelle, sous l'influence de l'action stimulante du fer, devient capable d'assimiler des petites quantités de ce métal présent dans le plasma et qui restait au-dessous du seuil de résorption. Après cette dépression initiale, la courbe de sidérémie monte vers la valeur normale qui cependant n'est atteinte qu'après la normalisation de l'hémoglobine, (RIETTI).

c) MODIFICATION DU MYÉLOGRAMME

Les troubles de maturation de la lignée ferriprive disparaissent après le traitement.

La disparition progressive des érythroblastes sidéropéniques (microblastes) fait place à une augmentation des érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques avec

poussée des réticulocytes médullaires. Dans l'observation de M. H... cette poussée érythroblastique atteignait 40 %.

Cette modification atteint son maximum un peu avant le sommet de la crise réticulocytaire. « Dans les anémies par carence en fer, une augmentation du pourcentage des réticulocytes correspond à une augmentation des érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques de la moelle. » (COTTI et VOLTA).

Interprétation pathogénique des myéloses aleucémiques et de leurs anémies

La pathogénie des myéloses est sujette à controverse : deux conceptions s'opposent.

Le retour indiscutable à l'hématopoïèse hépato-splénique est-il l'expression d'une sollicitation directe irritative par un toxique ou une hormone, sollicitation commençant par la moelle et diffusant ensuite ? S'agit-il au contraire d'un phénomène de suppléance destiné à venir en aide à la moelle défaillante du fait d'une ostéosclérose, d'une atteinte des mitoses par des agressions toxiques, (benzol, indol, goudron, saponine) ou infectieuses exogènes, tuberculeuses en particulier ? A moins que cette ostéosclérose ne soit qu'un phénomène cicatriciel : ostéosclérose primitive, par retour à la cellule mésenchymateuse primitive à potentialité multiple celle-ci donnant naissance surtout à des ostéoblastes. Le problème n'est pas encore résolu.

LA MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE

Il est classique de décrire des réactions myéloïdes hépato-spléniques dans d'autres affections que la myélose aleucémique essentielle, et les formes secondaires : dans les néoplasmes, les infections, les irritations du S.R.E., l'anémie de BIERMER, certaines intoxications. Ces faits n'offrent pas un intérêt très particulier en dehors des notions suivantes :

L'apparition dans un cas d'anémie de BIERMER (M^{me} D...) de réaction myéloïde avec métamyélocytes, myélocytes et érythroblastes dans le sang. Dans ce cas, la moelle était peu riche, et l'hypochromie très importante avant toute thérapeutique.

D'autre part chez Mme A... (myélose aleucémique polyglobulique), il existait microcytose et hypochromie indépendamment de l'état de la moelle et de la rate.

Enfin, dans plusieurs cas, sur lesquels CROIZAT, CREYSSEL et Bosson attiraient l'attention en 1950 sous le terme d'anémie ferrisensible hypoplastique, il faut noter qu'il existait une réaction myéloïde.

La sensibilité à la sidérothérapie formant leur trait d'union.

Le problème qui se trouve posé est ici, moins celui de l'origine de la myélose aleucémique en soi, que celui de la cause de la sidérosensibilité.

ESSAI D'INTERPRÉTATION DE CES PHÉNOMÈNES

ROHR pense qu'il existe dans les métaplasies myéloïdes un hypofonctionnement des appareils lymphoïdes. Il admet que l'anisocytose, la poikilocytose et la microcytose rencontrées au cours de ces états est en relation étroite avec une maturation incomplète et dérégulée des éléments myéloïdes, accompagnée d'un jetage hors des foyers de métaplasie myéloïde, et même de la moelle d'éléments moins mûrs, et incomplètement formés, ce jetage se faisant trop rapidement.

Le facteur hémolytique intervient certainement dans certains cas. En effet nous avons, dans deux cas, retrouvé une microsphérocytose légère accompagnée d'une élévation de la bilirubinémie indirecte, sans jamais avoir trouvé de test de Coombs positifs, ni d'altération nette de la résistance globulaire qui est seulement un peu diminuée. Mais, et c'est un point très fréquent, l'hémolyse apparaît nettement après transfusions dans nos observations.

Quelque soit le nombre et la forme de ces transfusions, il arrive un moment où elle n'a plus d'utilité et ne fait plus monter le chiffre des hématies. Dans ces cas, les globules de donneurs ou les globules receveurs sont détruits alors qu'il n'existait pas d'incompatibilité de groupe. Il semble logique d'admettre l'intervention possible d'une hémolyse dans le déterminisme de l'anémie des myéloses.

WINTROBE a montré qu'une hypoplasie ou une aplasie se faisait dans un tissu hématopoïétique, après irradiation, mais qu'il se développait dans un tissu non irradié, une hyperplasie.

On pourrait penser qu'il existe dans ces cas une atteinte primitive de la moelle, suivie d'une hyperplasie compensatrice, splénique, hépatique et autres.

HELLER, au contraire, admet que l'hématopoïèse splénique dans ces cas n'est pas sous la dépendance d'une compensation, mais n'est que la manifestation d'un stimulus identique à celui qui atteint la moelle. Il existerait une excitation des cellules du système S.R.E., cause première de la myélose.

HICKLING, enfin, admet que la destruction du sang, sous la dépendance d'une fragilité très particulière des hématies nées de la moelle et de la rate malades vis-à-vis du S.R.E., est le phénomène premier, l'érythropoïèse de compensation n'étant qu'une manifestation secondaire.

WYATT et SOMMERS émettent en 1950 une théorie assez particulière de la cause de ces myéloses avec ostéosclérose.

La moelle peut être comparée avec le foie, quant à leur taille, et la myélosclérose avec la cirrhose quant à leur altération pathologique.

Ces deux affections forment des entités morphologiques, sans unité étiologique. Dans les deux organes, toute agression toxique, déficitaire ou inconnue entraînant une nécrose crée dans d'autres cellules des hyperactivités compensatrices.

Il semblerait ainsi qu'existe une altération particulière des cellules primitives, origine de la maladie qui prendrait ainsi place dans le système réticulo-endothélial.

Cette hypothèse peut être reliée dès lors à d'autres constatations concernant la cause de la sidéropénie.

En effet il est classique de décrire dans cette maladie une très forte hémosidérose hépatique, splénique, du S.R.E. en général. L'ensemble du fer né de la destruction peut-être exagérée des hématies est fixé sur le S.R.E., et la moelle n'utilise pas ce fer pour son hémoglobinoïèse. TAYLOR admet que ce fer n'est pas utilisé car la moelle malade est incapable de le faire. Ainsi le fer absorbé se déposerait dans le foie, le fer venant de la destruction des hématies se déposerait dans la rate et le rein, comme le montrent d'ailleurs les coupes de ces organes dans cette maladie. Le S.R.E. bloquant le fer, ne permettrait pas à la moelle de l'utiliser pour son hémoglobinoïèse, créant une sidéropénie relative mais qui entraîne une anémie.

D'ailleurs cette fonction de blocage du fer par le S.R.E. est révélé par les expériences de WINTROBE et de CARTWRIGHT.

Ces auteurs montrent que le thorium colloïdal en détruisant le S.R.E., entraîne dans les hématochromatoses une diminution du fer stocké, et une augmentation du fer sérique le phénomène inverse étant produit par la turpentine qui excite le S.R.E.

On pourrait toujours dans le domaine étroit de l'hypothèse admettre la conception suivante :

La myélose aleucémique est caractérisée par une atteinte primitive de la cellule chef de file du S.R.E., atteinte qui se traduirait selon son intensité :

Soit par une réaction myéloïde banalement évolutive sans troubles osseux nets, atteinte étant surtout prédominante sur les hémocytoblastes et les mégacariocytes, entraînant une hématoïèse de compensation, mais relativement peu intense.

Soit, par une atteinte très nette de tout le S.R.E., avec excitation des ostéoblastes, des fibroblastes entraînant une

malformation myéloïde avec métaplasie de compensation et une ostéosclérose. Les lésions du S.R.E. créent un stockage très abondant de fer, sans possibilité de le rendre au secteur médullaire.

L'ANÉMIE DES MYÉLOSES ALEUCÉMIQUES

La constatation sur la courbe de Price Jones de deux contingents globulaires, l'un microcytaire, l'autre macrocytaire, la constatation chez les mêmes malades et aux mêmes périodes d'une microblastose médullaire et d'une macroblastose splénique, la disparition des microcytes concomitante de celle des microblastes après sidérothérapie pourraient conduire à l'interprétation suivante :

Un phénomène morbide indéterminé entraîne une lésion osseuse (ostéosclérose). Celle-ci atteint l'érythropoïèse au point de vue quantitatif par dégénérescence des éléments nobles, et au point de vue qualitatif, en troublant la synthèse de l'hémoglobine par manque de fer. Le résultat, est d'une part l'hypoplasie, et d'autre part la microblastose.

Le mélange de cette anhématopoïèse, et de cette dyshématopoïèse entraîne la libération dans le sang de microcytes hypochromes. Les organes extramédullaires, essayent de compenser cette anhématopoïèse par une macroblastose physiologique, et une libération dans le sang de normomacrocytes physiologiques.

Cette interprétation physiopathologique conduit à la sidérothérapie dont le but est limité au traitement de la dyshématopoïèse sans vouloir espérer une modification de l'anhématopoïèse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Zadek I.)

OSTEOSKLEROTISCHE ANÉMIE

Homme 58 ans, chef de poste. Pas de maladies vénériennes, pas d'éthylisme, pas d'abus de tabac.

Dans sa famille, pas de maladie semblable.

En 1912, légère dysenterie. Depuis 23 ans, douleurs rhumatismales légères, surtout épaules, hanches. Dans les dernières années, coloration pâle de la peau qui augmentait d'intensité. En même temps, on voyait s'installer une faiblesse générale, qui se manifestait surtout pendant la marche, faiblesse accompagnée de douleurs névralgiques dans les extrémités.

En mai 1926, le malade est allé pour cela dans une clinique de Berlin pendant une semaine, et là, on a constaté la présence dans le sang de « globules sanguins étrangers » (fremde Blutkörperchen). On lui a fait comme traitement des rayons U.V. Il a été ensuite dans une ville d'eau, Warmbrunn, puis s'est soumis à un traitement homéopathique.

En octobre 1927, il ressent subitement des douleurs vives, en piqûres d'aiguilles, dans tout l'abdomen surtout région hépatique. De plus, ce malade est anorexique, constipé ; il a maigri et présente des épistaxis assez fréquentes. Un médecin découvrit une hépatosplénomégalie.

En novembre 1927, un hématologue constata une « fausse maladie sanguine » et ordonna du foie bouilli.

Résultat de l'examen du sang : Hg. : 50 % ; G.R. : 3.960.000 ; G.B. : 3.500 ; myéloblastes : 5 % ; myélocytes : 5 % ; métamyélo : 4 % ; formes à noyau en baguette : 13 % ; formes à noyau segmenté : 51 % ; éos. : 1 % ; lymphocytes : 17 % ; basophiles : 4 %. L'hématologue diagnostiqua une myélose aleucémique.

Son état s'aggravant de jour en jour, le malade va voir plusieurs médecins qui l'ont fait irradier 3 fois dans les régions hépatique et splénique. Nous n'avons pu établir de quelle sorte d'irradiation il s'agissait, toutefois il semble que ce ne soit pas de rayons X.

Au milieu de janvier 1928, le malade entre à l'hôpital. Il paraît plus âgé que normalement. Son état général est mauvais, l'anorexie est complète, la musculature atrophiée, la peau et les muqueuses

pâles, mais il n'y a pas d'œdème, pas d'adénopathies, pas de fièvre, la respiration nasale est bonne. La partie inférieure des cuisses présente de nombreuses pétéchies. Rien à signaler au point de vue nerveux. La partie supérieure de l'abdomen est gonflée et remplie par une tumeur splénique, indolore, qui atteint la crête iliaque. Le foie est indolore, moyennement dur et augmenté de volume, il dépasse de 3 travers de doigt l'arcade costale. T.A. : 115/75. Pouls non accéléré. Urines concentrées, mais pas de sucre, pas d'albumine, pas de bilirubine, cependant présence d'urobilin et d'urobilinogène. Réactions de Wassermann et de Meinicke sont négatives. Les selles contiennent des pigments biliaires mais pas de sang.

Examen du sang : G.R. : 2.230.000 ; Hg. : 39 % ; V.G. : 0,9, nette anisocytose, un peu de poikilocytose, forte polychromatophilie, thrombocytes : 49.060 ; leucocytes : 2.920, comprenant 21 % de lymphocytes, 3,5 % de monocytes, 1 % de myéloblastes, 4,5 % de promyé., 6 % de métamyélocytes, 12 % de forme à noyau en baguette, 50 % de forme à noyau segmenté, 2 % d'éosin., 0 % de basophile.

Dans le sérum sanguin, il y a 25 unités de bilirubine avec réaction directe tardive.

Après quelques jours, la température s'élève, la T.A. diminue et la mort survient malgré des injections d'arsenic et une transfusion sanguine de 450 cc.

Autopsie : Rate 2.080 gr., foie 3.570 gr., hyperémie et œdème des poumons et du cerveau. Dans le muscle cardiaque, on voit des cicatrices et sous l'endocarde de nombreux infarctus punctiformes.

Les os du crâne sont très épaissis, les pariétaux sont lourds et opaques. Le sternum est épais et lourd, une coupe transversale montre une masse osseuse gris blanchâtre, dure, sans cavité médullaire, de sorte que le couteau ne peut pas s'enfoncer et ne peut pas retirer du suc médullaire. Le fémur, le tibia, le péroné sont gros et lourds, la corticale est partout très épaissie. Une coupe longitudinale montre un énorme rétrécissement de la cavité médullaire, aux extrémités l'oblitération est complète, au milieu il y a une mince raie de moelle rouge entourée d'une façon irrégulière par la substance osseuse et souvent interrompue par des ponts osseux.

Examen histologique :

La rate montre une hyperplasie de la pulpe avec épaississement partiel du réticulum et une diminution des follicules. On trouve beaucoup de foyers hémopoïétiques avec prédominance des myélocytes sur des normoblastes et érythrocytes. Là où des nids hémopoïétiques sont limités par des sinus, on trouve quelques rares capillaires remplis de leucocytes et de cellules géantes qui répondent par leur forme, leur grandeur, à des mégacaryocytes qu'on trouve dans la moelle en quantité bien plus grande.

Les travées osseuses sont élargies et si nombreuses que les portions spongieuses forment un réticulum épais où il y a peu de cavités médullaires. La moelle osseuse est pauvre en cellules mais les capillaires veineux sont bien remplis. Leur contenu est composé surtout de mégacaryocytes et de normoblastes, peu de myéloblastes et de myélocytes. Les cellules éosinophiles sont rares. On trouve aussi des polynucléaires.

Dans le foie, la structure normale est effacée par la dilatation des capillaires, l'atrophie des travées hépatiques et l'infiltration de cellules rondes incolores, de polynucléaires, d'érythrocytes et quelques rares normoblastes. Les capillaires sont bien remplis par de

nombreux leucocytes arrondis, quelques polynucléaires et quelques normoblastes. Il y a partout, d'une façon nette, de nombreuses cellules géantes de même forme que dans la moelle osseuse. Ces mégacaryocytes sont contenus exclusivement dans les capillaires.

Les reins montrent quelques cicatrices, et dans une portion triangulaire, sous la capsule, des glomérules en partie hyalins. On trouve dans les capillaires des cellules géantes si nombreuses qu'elles sont pressées les unes contre les autres; elles sont analogues aux mégacaryocytes de la moelle osseuse.

OBSERVATION N° 2

(*Nauwerck C. und Moritz P.*)

ATYPISCHE LEUKÄMIE MIT ÖSTEOSKLEROSE

Femme 37 ans, entrée à l'hôpital le 12 janvier 1904. Mère morte de maladie inconnue, père suicidé.

Cette femme a été malade jusqu'à l'âge de 12 ans (mais on ne sait rien sur les maladies infantiles), puis bien portante jusqu'en 1895. Elle a eu trois enfants, tous morts: l'un pendant les premières semaines, les deux autres au cours de la 2^e et de la 3^e année. En 1892, a eu un avortement à la 6^e semaine. La malade pense que l'affection présente est en rapport avec un traumatisme qu'elle reçut en 1895 au niveau de l'hypocondre gauche. Elle ressentit des douleurs à ce niveau pendant plusieurs années. En 1898, elle observa un gonflement de son abdomen. Depuis deux ans, un état de faiblesse est apparu avec des céphalées et des vertiges. Les menstruations qui étaient régulières deviennent rares et disparaissent en octobre 1903. Il y a un an, elle a eu une perte de connaissance qui a duré deux heures, un ictère de 4 semaines. La pression dans l'abdomen augmente et rend presque impossible la position assise. Pas de douleurs des extrémités.

En mars 1904, malade à peau pâle, légèrement jaunâtre, mais pas ictérique, muqueuses pâles, musculature peu développée, pas de ganglions cervicaux, ni axillaires, rien au poulmon, matité cardiaque augmentée, mais auscultation négative, poulx faible; mou, régulier à 86, s'accélère avec l'émotion.

L'abdomen est énorme: la rate très hypertrophiée se déplace pendant la respiration. Elle est dure, facilement palpable, son sommet inférieur atteint la crête iliaque. La matité occupe 1/3 de l'abdomen et remonte jusqu'à la 9^e côte. Le foie est hypertrophié, moyennement dur, son bord inférieur atteint la hauteur de l'ombilic. Quelques ganglions sont perceptibles.

Les os ne sont pas sensibles à la pression.

Rien dans les urines:

Examens de sang:

29 mars: Hg: 60 %; G.R.: 3.700.000; G.B.: 7.000; V.G.: 1,528; poikilocytose, microcytose (7,2 % normoblastes, 1 mégablaste), polychromatophilie, poly neutr.: 65,9 %; myél. neutr.: 4,68; éos.: 7,09; petits et moyens lymphocytes: 16,20; grands mono et formes anormales: 5,94.

14 avril: amélioration de l'état général, augmentation de poids de 19 livres depuis le 12 janvier. Hg: 68 %; G.R.: 3.800.000; G.B.: 11.000; V.G.: 1,372; poikilocytose (1,8 % de normoblastes), poly. neutr.: 58,16; myél. neutr.: 3,10; poly. éos.: 13,15; myél. éos.: 2 %; petits et moyens lymphocytes: 18,33; grands mono et formes anormales: 5,2.

17 avril : G.R. : 3.800.000 ; G.B. : 6.500 ; poikilocytose, microcytose, normoblastes : 2,3 % ; poly. neutr. : 64 ; myél. neutr. : 2 ; poly. éos. : 6,9 ; myél. éos. : 1,09 ; petits et moyens lymphocytes : 20,72 ; grands mono et formes anormales : 5,27.

25 avril : Hg. : 65 % ; G.R. : 3.900.000 ; G.B. : 6.100 ; V.G. : 1.638 ; poly. neutr. : 61,4 % ; myél. neur. : 3 ; leuc. éos. : 11,4 ; myél. éos. : 1,8 ; petits et moyens lymphocytes : 18,2 ; grands mono et formes anormales : 4,2.

27 avril : Splénectomie.

1^{er} mai : Température, 38° ; Hg. : 68 % ; G.R. : 3.700.000 ; G.B. : 6.900 ; V.G. : 1,68 ; poikilocytose, macro et microcytose, normoblastes : 46 % ; quelques mégalo blastes. Poly neutr. : 86,96 ; myélo. neutr. : 0,89 ; pas d'éos. ; petits et moyens lymphocytes : 8,53 ; grands mono. et formes anormales : 3,56 %.

9 mai : Pneumonie du lobe inférieur gauche. Empyème.

12 mai : Hg. : 66 % ; G.R. : 3.900.000 ; G.B. : 14.000 ; V.G. : 1,3 ; normoblastes : 5 % ; poly. neutr. : 81,86 ; myélo neutr. : 0,83 ; poly. éos. : 0,33 % ; petits et moyens lymphocytes : 13,16 ; grands mono et formes anormales : 3,96.

26 mai : Résection des côtes et aspiration du pus de l'empyème, drainage.

2 juin : Exitus.

Autopsie : La cicatrice de la laparatomie contient deux abcès de la grosseur de petits pois.

Le lobe gauche du foie atteint l'ombilic, le lobe droit va jusqu'à la crête iliaque. Péritonite fibreuse surtout dans le petit bassin. Dans le péricarde, on trouve 15 cc. de liquide légèrement trouble, jaunâtre, sur le feuillet pariétal gauche il y a des infarctus punctiformes. Le cœur est agrandi et mou. Le poumon gauche présente une pleurésie fibrineuse. Les feuillets de la plèvre sont adhérents jusqu'à la plaie de l'intervention. Atélectasie du lobe inférieur et de la veine porte jusqu'à la ramification près du foie.

La rate pèse 2.020 gr. et mesure 25 cm. de long sur 17 de large et 7,5 d'épaisseur. Sa capsule est tendue, non épaissie sur un tissu élastique dur. Sur la coupe, la pulpe est colorée en brun rougeâtre lisse avec des taches rouge sombre, probablement hémorragiques. Les follicules sont rares, petits, exceptionnellement agrandis. Infarctus sur le bord antérieur de la grosseur d'un haricot. Au niveau du hile un ganglion de la grosseur d'un haricot présente de nombreux follicules gris blanchâtres. Pas de rates accessoires. Abcès à la place de la rate. Thrombo-phlébite purulente de la veine splénique et de la veine porte jusqu'à la ramification près du foie.

Les reins présentent de légères hémorragies du bassinet et de légères altérations des uretères.

Au niveau de la petite courbure de l'estomac, existent de petites hémorragies.

Le foie pèse 2.220 gr. et mesure : 30 cm., 25 cm. et 8 cm. A la coupe, le centre est rouge sombre, la périphérie plutôt grise, la surface lisse et humide.

Dans le cerveau, on trouve quelques rares points sanguins.

Les vertèbres présentent une légère sclérose et une moelle rouge. Le fémur montre un épaississement de la corticale, des petits flocs de moelle rouge dans les portions spongieuses. Le tibia gauche est très lourd, sclérotique, avec quelques flocs de moelle rouge dans la partie moyenne diaphysaire. Dans l'humérus, la moelle est rouge sombre.

Examen microscopique :

Moelle. — Prédominance des myélocytes éosinophiles, pas de granulations neutrophiles, petits lymphocytes, quelques polynucléaires et dans les vaisseaux de la moelle, beaucoup de cellules géantes (l'une est en forme d'étoile). On trouve des cellules graisseuses, surtout dans le fémur.

Ostéosclérose dans l'humérus, le fémur, les côtes, l'hyperplasie du réticulum médullaire réalise l'aspect de marbre.

Rate. — Les follicules renferment peu de cellules. La pulpe est riche en myélocytes éosinophiles qui forment des amas (on ne voit pas de granulations basophiles). On trouve des petits et grands lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et des polynucléaires non granuleux, un grand nombre de cellules géantes avec noyaux lobés ou arrondis, beaucoup d'hémorragies et du pigment ferreux surtout dans les follicules, moins dans la pulpe. Le réticulum est en général frêle, exceptionnellement épaissi. Dans le sang, il y a beaucoup de cellules géantes et des noyaux géants libres.

Ganglion. — La coupe de celui du hile de la rate montre beaucoup de cellules géantes, très abondantes dans les mailles des sinus, plus rares dans les follicules, des noyaux géants nus ou entourés d'une mince lame de protoplasma. Dans les follicules, on trouve beaucoup de mononucléaires éosinophiles.

Foie. — Les capillaires intra-lobulaires contiennent des cellules géantes avec noyau réniforme ou rubanné, ou irrégulièrement lobulé.

Rein. — Un noyau géant est trouvé dans un capillaire d'un glomérule.

OBSERVATION N° 3

(Von Karl Hagedorn)

UBER EINEN FALL ALEUKÄMISCHER
MYELOSE MIT OSTEOSKLEROSE UND EINER ALTEN GICHT

Homme de 60 ans. Rien dans ses antécédents collatéraux ; antécédents personnels : rougeole, coqueluche, et à 32 ans la goutte.

Le début de la maladie remonte à 1918. A cette époque, inflammation du tissu cellulaire de la nuque, qui nécessite deux incisions. La 2^e a été suivie d'une hémorragie grave. Depuis, son état général est resté mauvais. Il était asthénique, et présentait une pâleur particulière des téguments, qui aurait frappé ses camarades. Les médecins consultés ne pensent pas à une maladie du sang, et le traitent comme neurasthénique. Cependant, l'un d'eux fit faire un examen de sang et le traita par autohémothérapie sans succès. (Hagedorn n'a pas pu obtenir le résultat de cet examen).

En 1924, on fait 3 séances de roentgenthérapie, qui font rétro-céder la splénomégalie.

Depuis 1925, il est incapable de continuer son travail. Son état général est toujours mauvais. Il fait une inflammation du poignet gauche.

Actuellement, mai 1926. Insomnie grave, asthénie et faiblesse profondes, incapacité de travail complète, dépression générale, raideur de l'articulation du poignet gauche.

En somme, homme de 60 ans, à mauvais état général, dont les téguments, muqueuses, conjonctives sont décolorées ; pas d'exanthème, pas d'œdème. Petits ganglions, durs, indolores, au niveau de la nuque, dans le creux axillaire et dans la région inguinale.

Au niveau des pavillons des deux oreilles, on note des tophe très durs.

Au niveau de l'appareil respiratoire : rien à signaler.

Au niveau de l'appareil circulatoire, rien à signaler; T.A.: 13/18.

Dans l'abdomen, la rate dépasse les fausses côtes de la largeur d'une main, sa consistance est dure, sa surface bosselée, indolore; le foie dépasse les fausses côtes de la largeur d'une main, sa consistance est dure, sa surface bosselée, mais pas de douleur à la pression.

Les urines sont normales.

Le système nerveux est normal.

On constate, aux deux genoux, des nodules durs et une tuméfaction au niveau de la 2^e et 3^e articulations métacarpophalangiennes.

Le poignet gauche est douloureux.

La radiographie du thorax ne montre rien d'anormal.

Eramen du sang : G.B. : 6.900 ; G.R. : 1.720.000 ; normoblastes, mégalo blastes, poïkilocytose. Myélocytes : 22 % ; formes jeunes : 19 % ; formes avec noyau en baguette : 22 % ; formes à noyau segmenté : 27 % ; lymphocytes : 10 %.

Au niveau des articulations du cou de pied, les limites osseuses sont floues ; les artères sont calcifiées, bien visibles. Le premier métatarsien du pied gauche présente une raréfaction spongieuse. Au niveau des os des deux mains, on constate les mêmes altérations.

Evolution : L'insomnie a été traitée sans succès. La myélose a été traitée par l'arsenic et par deux injections de 20 cc. de sérum de son fils.

Les examens du sang ont montré : un nombre à peu près constant de globules rouges jusqu'au 22 juin (1.720.000 ; 1.660.000, 1.880.000 ; 1.180.000 ; 1.700.000 ; 1.700.000 ; 1.800.000) ; puis une baisse progressive jusqu'à la mort (1.100.000 ; 1.040.000 ; 860.000 ; 930.000 ; 680.000).

Le taux p. 100 de l'hémoglobine a diminué constamment depuis l'entrée à l'hôpital : 37 ; 32 ; 30 ; 30 ; 23 ; 26 ; 27 ; 28 ; 20 ; 20 ; 18 ; 15 ; 11.

Les globules blancs baissent aussi : 6.900 ; 4.300 ; 4.100 ; 3.200 ; 4.100 ; 5.100 ; 5.200 ; 5.600 ; 4.900 ; 4.600 ; 4.700 ; 4.000.

L'index de la coloration reste à peu près normal. L'anisocytose est modérée, la poïkilocytose existe toujours, de même les granulations basophiles, la polychromatophilie, les normoblastes et les mégalo blastes. Il y a une diminution relative des lymphocytes et une augmentation des lymphoblastes. Les éosinophiles et basophiles ne sont pas considérablement augmentés, mais il y a une participation des formes jeunes, présence des cellules géantes de la moelle. La présence des myéloblastes peut être considérée comme signe terminal.

La spléno. et l'hépatomégalie ont augmenté considérablement au cours de son séjour à l'hôpital. Parallèlement à cette évolution, on a noté une déchéance physique et intellectuelle.

Pas de fièvre.

Du 19 juillet au 25, on trouve une forte augmentation de l'acide urique dans le sang.

La mort survient le 31 juillet.

Autopsie : Dans l'abdomen, il y a un peu de liquide clair. La rate occupe l'hypocondre gauche presque jusqu'à l'ombilic, le bord inférieur du foie se trouve à une main du rebord costal. La rate pèse 850 gr., sa capsule est tendue, rouge sombre jusqu'à rouge clair ; à travers la capsule, on peut voir plusieurs endroits couleur rouge

framboise, un peu proéminents. Elle est molle. On ne retrouve pas le dessin habituel. *Le foie* pèse 1800 g., sa capsule est lisse, brun clair, rouge ; à la coupe, sa consistance est un peu irrégulière. *La capsule rénale* est adipeuse, bien développée, légèrement fibreuse, facile à enlever. La surface est rouge brun, partout on reconnaît plus ou moins de grosses infiltrations cicatrisantes. Sur la coupe, l'écorce est étroite, les vaisseaux béants. A l'extrémité des papilles, on reconnaît des agglomérations granuleuses disposées en éventail en s'enfonçant dans la substance.

Les *vertèbres* montrent sur la coupe une consistance plus ferme que normalement ; les trabécules osseux sont déjà macroscopiquement augmentés. De même, la partie supérieure du fémur montre partout une augmentation des travées osseuses. La moelle ne laisse nulle part reconnaître la graisse. Elle est molle et de couleur gelée de fraise ; par endroits, elle prend le caractère d'un pus un peu rosé.

Plusieurs articulations ouvertes, on voit sur les surfaces articulaires un enduit blanc et fin. Les nœuds mentionnés à l'examen extérieur sont remplis de masse de consistance pareille.

Microscopiquement, on voit :

Dans les reins : à côté des typiques foyers de rétrécissements d'artériosclérose avec épaississement de l'intima des plus petits vaisseaux, augmentation du tissu conjonctif et raréfaction des éléments spécifiques avec glomérules hyalins, on trouve dans les canaux urinaires de la substance médullaire des aiguilles très fines, des colonnes et des tablettes. Par endroits, absence de coloration des noyaux.

La rate a sa structure complètement effacée, on ne trouve aucun follicule lymphoïde. La trame est constituée par des fibres fines, des vaisseaux nombreux, remplis à éclater, des cellules de la rangée myéloïde. On voit des lymphocytes isolés et des globules rouges nucléés. Les cellules myéloïdes présentent de fortes granulations : on trouve de nombreux éosinophiles, mais peu de basophiles.

Le foie présente une augmentation très forte de la texture intracineuse et périportale, des cellules myéloïdes isolées, peu d'éosinophiles, mais d'abondants neutrophiles granuleux.

La moelle osseuse est raréfiée, mais on constate une augmentation frappante des éléments myéloïdes dont quelques éosinophiles, mais majorité des neutrophiles. Les cellules géantes de la moelle osseuse et les globules rouges nucléés sont abondants.

Le tissu osseux, épaissi, a complètement perdu sa structure et a subi la transformation scléreuse : il ressemble à du marbre. En résumé, on trouve une ostéosclérose diffuse, une altération profonde de la moelle osseuse, rouge gelée framboise, hyperplasie myéloïde et augmentation des éosinophiles et mastzellen.

OBSERVATION N° 4

(Par TAYLOR (He) et SIMPSON BLOOD 348-357-4-1950).

BONE MARROW FIBROSIS DEVELOPING IN ALEUKEMIC MYÉLOSIS

Un homme de 61 ans est admis le 9-4-47 pour un ictère après cure de hernie.

Dans ses antécédents on ne relève rien de particulier.

L'examen général décèle à l'entrée une hépato et une splénomégalie.

Le bilan hématologique révèle :

G.R. : 3.490.000 ; Hématocrite : 29 % ; Volume globulaire moyen : 76 microns cubes ; Hb. : 53 %, soit 78 gr. p. 1000 ; V.G. : 0,75 ; H.C.C.M. : 27 %.

Résistance globulaire normale, temps de saignement 3 min. 1/2, T. C., 6 minutes ; prothrombine : 85 % ; Sérologie négative.

G.B. : 8.000 avec 69 poly. neutro et 26 lymphocytes.

Autres tests :

Ponction de foie : pigment brun diffus dans les cellules hépatiques des lobules. Quelques foyers d'érythropoïèse intra-sinusien.

Ponction médullaire :

Myéloblastes	0
Promyélocytes	1,5
Myélocytes	10,5
Métamyélocytes	10,5
Polynucléaires neutrophiles	30,5
Métamyélocytes éosinophiles	1,5
Polynucléaires éosinophiles	1
Erythroblastes	3
Pronormoblastes	10
Normoblastes	9
Mononucléaires	22,5

— Une ponction de peau montre peu d'hémosidérose, mais le diagnostic envisagé est celui d'hémochromatose et des transfusions sont pratiquées qui permettent de remonter le taux d'hémoglobine à 80 %.

Le malade revient en décembre 1947 : Il présente un très important amaigrissement avec peau fumée, asthénie. G.R. : 2.470.000 ; Hb : 59 gr. p. 1000 ; G.B. : 6.100 ; aucun test n'est anormal, sauf la protéinémie à 60 gr. p. 1000 ; Weber négatif dans les selles. Des transfusions sont alors répétées toutes les semaines ; mais en janvier 1948, le tableau *hématologique* change :

G.R. : 3.300.000 ; G.B. : 6.900 ; Hb : 54 p. 1000.

Myélocytes neutrophiles	1,5
Métamyélocytes	12,5
Normoblastes	3,5
Poly.	36
Mono.	21,5
Plaquettes	260.000

Ponction biopsie du foie : nette hémosidérose avec foyers d'érythropoïèse extra-médullaire intra-sinusienne.

Ponction splénique : foyer d'hématopoïèse extra-médullaire avec érythrocytes nucléés.

Ponction sternale : hyperplasie cellulaire avec cellules géantes et granulocytes immaturés mais dépression de l'érythropoïèse ; quelques fibrocytes.

La radio osseuse révèle une légère ostéoporose de l'avant-bras et du poignet droit. Le diagnostic de myélose aleucémique est émis. Pas de signe d'hémolyse. Malgré une série de transfusions, le pronostic est sans espoir. Le malade retourne chez lui.

Le malade est suivi régulièrement et avec les transfusions l'Hb monte à 74 %, l'œdème régresse. Mais il rechute à 26 % d'hémoglobine, le foie, la rate, l'œdème, la dyspnée augmentent, les transfusions deviennent inefficaces. Une nouvelle ponction sternale est faite quand l'Hb atteint 66 % ; elle révèle en septembre 1948 des mégacaryocytes, des îlots de fibrocytes et quelques plaques d'hémato-

poïèse. Dans le tibia il n'existe que du tissu collagène et fibreux. Le 2 novembre 1948 le malade décède.

AUTOPSIE.

1° *Générale* : Gros cœur, déborde des cavités droite et gauche. Foie énorme positif à la réaction du bleu de Prusse. Rate énorme positive de même, ganglions normaux, os jaune au fémur, peu riche ailleurs.

2° *Histologie*.

L'os : Il montre dans les vertèbres, le poignet et le sternum un mélange de plages hyperplasiques avec des plages fibreuses. Dans les plages hyperplasiques il existe surtout des myéloblastes, des myélocytes éosinophiles, les hématies nucléées sont diminuées, quelques mégacaryocytes avec noyau hyperchromatique. Ailleurs aspect de mosaïque d'une moelle remplacée par des plages de fibres collagènes.

Foie : Dans les sinusoides dilatés existent des collections de cellules myéloïdes, myélocytes éosinophiles, mégacaryocytes et quelques érythrocytes nucléés ; aucune de ces images n'est vue dans les systèmes portes, présentant parfois des aspects de sclérose ; dépôts extrêmes d'hémosidérine.

Rate : Les corpuscules de Malpighi sont intacts mais entourés de pulpe congestive bourrée de cellules médullaires.

A) Les myéloses aleucémiques avec anémie hypochrome et microcytose sidérosensible

OBSERVATION N° 5

Service du Professeur CROIZAT (6112-XVII).

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE AVEC SPLÉNOMÉGALIE MOELLE HYPOPLASTIQUE, OSTÉOSCLÉROSE STIGMATES DE SIDÉROPÉNIE, SUCCÈS DE LA SIDÉROTHÉRAPIE ÉCHEC DES EXTRAITS DE FOIE

Monsieur Ba..., âgé de 59 ans est hospitalisé le 25 avril 1951 pour une anémie d'origine indéterminée.

ANTÉCÉDENTS.

Ses parents sont morts de vieillesse à 80 ans. Une sœur est morte de cardiopathie. Marié, il a une fille en bonne santé.

Dans son enfance il a la rougeole. En 1916 il fait une crise de R.A.A. qui dure un mois 1/2. Cette crise se renouvelle en 1933 et dure 2 mois. Une I.M. organique est découverte en 1940. De 1940 à 1945, il est déporté en Allemagne et maigrit de 30 kilogs, mais ne présente aucune altération particulière à son retour en France.

AFFECTION ACTUELLE :

Pendant l'hiver 1948-1949 au cours d'un épisode grippal, le malade a une numération sanguine qui montre une anémie :

G.R. : 3.070.000 ; G.B. : 4.540 ; H.B. : 70 % ; V.G. : 1.20.

La formule sanguine révèle :

Polynucléaires neutrophiles	76
Monocytes	3
Lymphocytes	17
Myélocytes	0
Métamyélocytes	4

A ce moment le malade est soumis au traitement suivant :
Extrait hépatique buvable (Hépatrol) et repos à la campagne.

En juin 1949, bien qu'asthénie irrégulière et anorexie persistent, l'examen sanguin révèle :

G.R. : 4.085.000 ; G.B. : 3.780 ; H.B. : 80 % ; V.G. : 0.98.

Le même traitement est continué, mais le malade reprend son travail et en juillet 1949 l'asthénie augmente, il subit un examen qui révèle :

G.R. : 3.390.000 ; G.B. : 4.900 ; H.B. : 70 % ; V.G. : 1.03.

Polynucléaires neutrophiles	62
Monocytes	3
Lymphocytes	34
Myélocytes neutrophiles	0
Métamyélocytes neutrophiles	1

L'asthénie va évoluant de façon irrégulière, la pâleur persiste et devant l'échec de ces thérapeutiques le malade va consulter un médecin à Nancy en Janvier 1951.

G.R. : 3.800.000 ; G.B. : 7.700 ; H.B. : 80 % ; V.G. : 1,05.

Polynucléaires neutrophiles	77
Lymphocytes	17
Lymphoblastes	0
Myélocytes neutrophiles	1
Métamyélocytes	5

Un myélogramme est pratiqué, peu riche il révèle :

Myéloblastes	0,5
Myélocytes neutrophiles	3
Métamyélocytes	3,5
Polynucléaires	27,5
Erythroblastes polychromat.	35
Erythroblastes orthochromat.	21
Promégaloïdocytes	8,64
Lymphocytes	1
Monocytes	0,5

Aspect très pauvre.

On conclut à cette époque à une anémie de Biermer et le malade reçoit la thérapeutique suivante :

Pendant deux mois 30 gr. par jour de *vitamine B-12* soit 1.800 gammas. Pendant deux mois 25 mgr. d'acide folique par jour.

Mais le malade ne sent aucune amélioration et entre dans le service.

A l'entrée le 24 avril 1951 :

On se trouve en présence d'un malade de 59 ans se plaignant de dyspnée d'effort, d'asthénie. Il n'est pas fébrile et a maigri de 3 kg. depuis 2 mois.

L'examen général révèle :

Au cœur un souffle systolique d'I.M. L'examen nerveux, pulmonaire, cutané est négatif. Il n'existe pas d'adénopathie.

On note une splénomégalie importante (trois travers de doigt) et une hépatomégalie (1^{er} travers de doigt).

Examens paracliniques :

La cholestérolémie est à 2,10 g. %. La glycémie augmentée à 2,05 g. %.

Les radiographies osseuses révèlent :

Les os longs sont d'aspect normaux. La colonne vertébrale permet de constater une disparition de la trabécule habituelle avec aspect débutant d'os lavé. Quelques becs de perroquet. Le bassin est parsemé de plages très nettes de décalcification. En somme ostéoporose débutante manifeste.

BILAN HÉMATOLOGIQUE.

1°) Le sang périphérique.

a) Les hématies (le 24 avril 1951) :

G.R. : 3.400.000 ; Hématocrite : 4 % ; Volume globulaire moyen : 116 microns cubes ; Diamètre moyen des hématies : 7,3 ; Epaisseur moyenne des hématies : 2,8 microns ; Indice de sphéricité : 2,9 ; Surface moyenne des hématies : 153 microns carrés ; Hb : 70 % soit 112 gr. par litre ; V.G. : 0,91 ; H.C.M. : 30 gammas-gammas ; C.C.-H.M. : 25 % ; Réticulocytose : 0,6 %.

Etude de la courbe de Price Jones :

La déviation standard est de 0,82 et le coefficient d'anisocytose de 10 %.

Deux populations globulaires forment cette courbe : l'une normocytaire, 65 % ; l'autre microcytaire, 35 %.

Il s'agit donc d'une courbe très typique de microcytose à laquelle s'associe une population normocytaire habituelle.

b) Les leucocytes :

G.B. : 7.000 ; Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	50
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	14
Moyens mono	6
Grands mono	14
Myélocytes neutrophiles	2
Métamyélocytes neutrophiles	7
Erythroblastes orthochromat.	2
Globules rouges nucléés	4

Les polynucléaires sont faiblement segmentés, et, de plus, 76 % ont un noyau unisegmenté, déviation gauche très nette de la formule d'Arneth.

c) Les plaquettes :

Nombre : 1.250.000.

Forme : plaquettes en général très isolées, mais en bout de lame très augmentée de taille. Rares amas de plaquettes de morphologie normale.

d) Les tests d'hémolyse sont négatifs :

Hymans V.D.B.I. : 0,9 ; Hémolyse initiale : 5,5 ; Hémolyse terminale : 4 ; Test de Coombs, négatif ; aucune agglutination pathologique.

2°) *La moelle osseuse.*

a) *Aspect macroscopique :*

Ponction sternale difficile dans un os dur. On retire, malgré trois essais, une petite quantité de moelle. La ponction n'est pas douloureuse. L'étalement permet de constater une pauvreté cellulaire très importante, cellules noyées dans un tissu adipeux et scléreux intense.

b) *Aspect microscopique :*

— Les éléments :

Myéloblastes	2	
Promyélocytes neutrophiles	1	
Myélocytes neutrophiles	11	
Métamyélocytes neutrophiles	7	
Polynucléaires neutrophiles	17	
Erythroblastes basophiles	5	} 32 %
Erythroblastes polychromat.	9	
Erythroblastes orthochromat.	10	
Hématies nucléées	8	
Lymphocytes	10	
Monocytes	14	
Cellules endothéliales	4	
Plasmocytes	1	
Mégacaryocytes	1	

Moelle très pauvre, avec diminution globale du nombre des cellules.

Le rapport G/E est abaissé à 1.18.

La lignée rouge : 35 % d'érythroblastes de petite taille.

Il existe des anomalies très particulières :

— Les érythroblastes basophiles sont de taille légèrement augmentée puisque leur diamètre voisine 14 et 15 microns, taille habituelle des proérythroblastes. Leur nombre est très réduit, leur noyau semble très normal.

— Le contingent maximum des érythroblastes est formé par des cellules de très petites tailles, voisinant 7,30 microns, à protoplasma effiloché, souvent intermédiaire entre la polychromatophilie et de l'orthochromie. On peut les interpréter comme des érythroblastes polychromatophiles d'un état sidéropénique ou comme des érythroblastes ferriprives.

— Enfin, il existe quelques érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques de morphologie normale. La courbe de maturation de cet ensemble est légèrement déviée vers la droite si l'on ne fait pas intervenir les éléments sidéropéniques ; dans ce dernier cas, elle est pratiquement peu altérée.

La lignée blanche : 38 % d'éléments granuleux.

Diminution importante des éléments granuleux dont l'évolution est caractérisée par une augmentation des éléments myélocytaires, alors que les métamyélocytes sont moins nombreux qu'on ne l'attendait.

Augmentation, au contraire, des lympho-monocytes et des cellules de la trame.

La lignée mégacaryocytaire est très normale tant au point de vue qualitatif que quantitatif.

Image d'ensemble de moelle hypoplastique, avec lignée rouge souffrant de sidéropénie.

3°) Le splénogramme.

a) Aspect macroscopique :

Richesse cellulaire manifeste, donnant l'impression d'une image microscopique de moelle.

b) Aspect microscopique :

— Les éléments :

Hémohistioblastes	2
Hémocytoplastes	4,5
Myéloblastes	2
Promyélocytes	4
Myélocytes neutrophiles	9,5
Métamyélocytes neutrophiles	7
Polynucléaires	4
Myélocytes basophiles	1
Polynucléaires	0,5
Proérythroblastos	9,5
Erythroblastos basophiles	11,5
Erythroblastos polychromat.	14,5
Erythroblastos orthochromat.	6,5
Hématies nucléées	3,5
Lymphoblastes	2
Lymphocytes	12,5
Moyens mono	3
Monocytes	2
Monoblastes	0,5
Histiocytes	0,5

Présence de nombreuses cellules réticulées.

1) La lignée granuleuse :

Abondance extrême des éléments granuleux de taille et de morphologie normales, dont la courbe de maturation est très nettement déviée vers les éléments jeunes.

2) La lignée lympho-monocytaire :

Si, qualitativement, les éléments sont normaux, ils sont quantitativement très peu abondants.

3) La lignée rouge :

Elle présente de très importantes manifestations :

La courbe de maturation est très normale.

Il n'existe que 2 mitoses pour 100 éléments, mitoses unipolaires normales.

Les proérythroblastos sont de grande taille : 17 microns.

Les érythroblastos basophiles ont 1,34 micron de diamètre.

Les érythroblastos polychromatophiles sont de 9,98 microns, donc de taille légèrement diminuée, quelques-uns ayant 7 microns.

Les érythroblastos orthochromatiques ont deux types : les uns, soit 40 %, sont très petits : Dm : 7,5 ; les autres, soit 60 % : Dm : 9 microns.

Aspect très net de métaplasie myéloïde, la rate a l'aspect presque atypique d'une moelle osseuse. Très intense érythropoïèse, de type normal, où prédominent quelques éléments de taille augmentée et de très rares microblastos (26 % d'éléments granuleux et 45,5 % d'érythroblastos souvent de grande taille).

Les radiographies osseuses permettent de constater une ostéosclérose.

BILAN HÉMATOLOGIQUE LE 4 JUIN 1951.

Le malade revient après avoir subi le traitement suivant, du 29 avril 1950 au 12 mai 1951 : 1 ampoule de fer intra-veineux 809, sans aucun incident.

a) *Le sang périphérique :*

G.R. : 4.500.000 ; Hm : 40 % ; V.G. moyen : 88 microns cubes ; Dgm : 7,19 microns ; Em. : 2,2 ; I.S. : 3,2 ; Surf. moy. : 113 microns carrés ; Hb. : 136 gr. p. 1000 ; V.G. : 0,91 ; C.C.H.M. : 34 %.

La courbe de Price Jones se normalise. G.B. : 9.600.

La formule n'a pas varié. Plaquettes : 750.000.

Plaquettes très isolées, de petite taille, dont la dimension varie de 1,5 microns à 1 micron, mais avec quelques-unes à 5 microns 5 %. Absence de cytoplasma, il ne reste pour la plupart qu'un débris nucléaire.

La Moelle osseuse.

La ponction se fait dans un os très dur et il faut piquer trois fois avant de retirer un peu de moelle dans une grande quantité de sang.

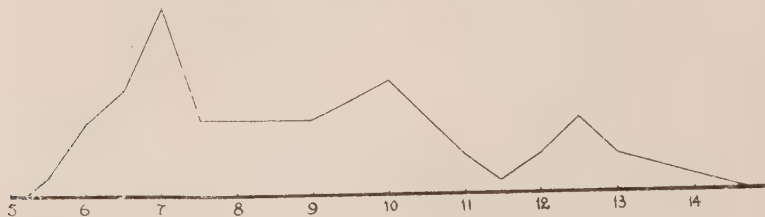


FIG. 1. — *Moelle I.*

Aspect macroscopique : Moelle très peu dense noyée dans un amas de sang, cellules très disséminées.

Aspect microscopique : Numération des éléments :

Hémohistioblaste	0,5
Hémocytoblaste	1
Myéloblaste	1,5
Promyélocyte neutrophile	1
Myélocytes neutrophiles	9
Métamyélocytes neutrophiles	9
Polynucléaires neutrophiles	11
Erythroblastes basophiles	2
Erythroblastes polychromat.	10
Erythroblastes orthochromat.	15
Hématies nucléées	4
Lymphocytes	16
Monocytes	8
Cellules endothéliales	9
Plasmocytes	2
Mégacaryocyte	1
Rapport G/E : 0,99.	

Donc, érythropoïèse plus riche ; les érythroblastes normaux atteignent 31 %. L'amélioration clinique et hématologique est donc nette. Le malade est renvoyé chez lui avec le même traitement.

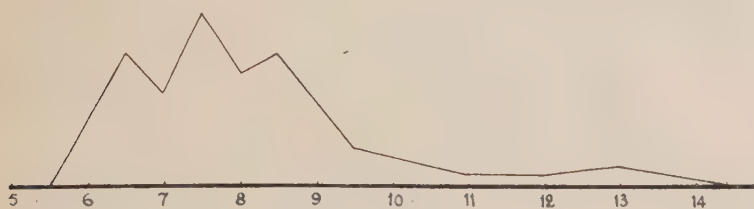


FIG. 1 bis. — Moelle II.

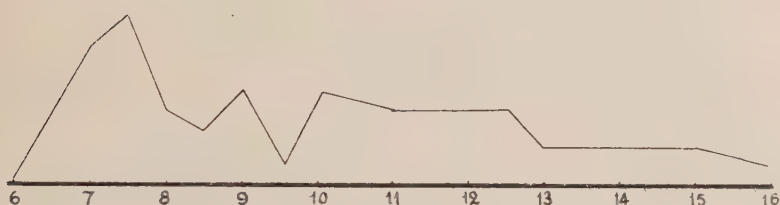


FIG. 1 ter. — Rate I.

Un nouveau bilan hématologique pratiqué le 25 Septembre 1951 donne les résultats suivants :

G.R. : 4.500.000 ; G.B. : 12.000 ; Hm : 39 % ; V.G. moy. : 86 ; Dm : 6,95 ; Hb. : 73 % ; Hb. gr. : 116 gr. ; V.G. : 0,81 ; C.C.H.M. : 29 % ; Plaquettes normales.

OBSERVATION N° 6

Service du Professeur CROIZAT (N° 4645-XIII)

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE. MOELLE APLASTIQUE.

OSTÉOSCLÉROSE. STIGMATES DE SIDÉROPÉNIE.

SUCCÈS DE LA SIDÉROTHÉRAPIE.

DÉSASTRE DE LA RADIOTHÉRAPIE ET DES TRANSFUSIONS

M. Ab..., âgé de 68 ans, entre dans le service le 27 Mars 1950, pour une anémie grave.

Antécédents : Père mort d'une perforation d'ulcère duodénal, mère morte de vieillesse, un frère et une sœur morts de tuberculose pulmonaire, un autre frère mort du mal de Bright. Marié, le malade a deux enfants en bonne santé.

Crise de R.A.A. en 1915. Blennorrhagie en 1915. Ethylisme à 3 litres par jour. Le malade est garde de nuit dans une usine où l'on manipule le benzol, mais n'a jamais présenté de troubles d'intoxication

benzolique. En 1948, lors d'une visite systématique, on trouve un examen de sang très normal :

G.R. : 4.800.000 ; G.B. : 6.500 ; V.G. : 1.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	44
Polynucléaires basophiles	1
Polynucléaires éosinophiles	2
Monocytes	3
Lymphocytes	49
Métamyélocytes neutro	1

Affection actuelle : Depuis 1948 s'installe progressivement une asthénie de plus en plus marquée avec douleurs osseuses diffuses et crampes musculaires. Anorexie et amaigrissement de 12 kilogs en trois mois. Un léger œdème malléolaire est noté, et en juin 1949, une splénomégalie constatée. D'ailleurs, les examens de sang faits à cette époque révèlent :

En Juin 1948 : G.R. : 3.800.000 et une formule normale.

En Août 1949 : G.R. : 4.230.000 ; et une formule normale.

En Janvier 1950 : G.R. : 3.400.000 ; G.B. : 7.000.

Métamyélocytes dans le sang : 2.

— Le 3 Mars, le malade fait un épistaxis post-grippal et entre dans le service.

A l'entrée le 27 Mars 1950 : On se trouve en présence d'un malade au teint subictérique, aux pommettes variqueuses, aux conjonctives légèrement ictériques et pâles. Il accuse une anorexie avec asthénie ; température à 37° ; V.S. à 60 % (une heure).

L'examen général révèle :

Une hépatomégalie de 5 travers de doigt, dure et indolore.

Une splénomégalie de 4 travers de doigt, dure et indolore.

T.A. : 15/8.

L'examen nerveux révèle uniquement l'absence des réflexes rotuliens. Il n'existe pas de douleurs musculaires.

BILAN HÉMATOLOGIQUE :

a) *Sang périphérique.* — G.R. : 1.170.000.

b) *Myélogramme.* — Les ponctions répétées les 28, 29, 30 Mars 1950 et le 1^{er} Avril 1950 faites dans un os très dur ne permettent pas de retirer d'éléments médullaires.

c) *Splénogramme.* — Le splénogramme permet de constater la présence de nombreux érythroblastes basophiles, quelques éléments myélocytaires et myéloblastiques, pas de mégacaryocytes, et une forte réaction générale érythromyéloïde.

BILAN PARACLINIQUE :

Urée sanguine : 0,20 gr. % ; Mac Lagan : 3,2 unités M.L. ; Takata ++ Hanger ; H.V.D.B. : 0,8 ; Protéïnémie totale : 69 gr. % ; Sérine : 41 ; Globuline : 28 ; (Rapport = 4,45 ; Cholestérolémie : 2 gr. % ; Sérologie de la syphilis : négative.

TRAITEMENT :

Le malade est mis à 8 séances de radiothérapie splénique, méthionine, bécozyme, bécilan :

Le 19 avril 1950 : G.R. : 2.070.000 ; G.B. : 4.000.

Le 26 avril 1950 : G.R. : 3.030.000 ; G.B. : 8.400.

Le 4 mai 1950 : G.R. : 2.600.000 ; G.B. : 3.200.

Le malade quitte le service.

En novembre 1950 le malade revient dans le service après un important traitement par la vitamine B 12 et les extraits de foie injectables, il accuse de violentes douleurs osseuses diffuses. L'examen révèle une prostate volumineuse, non cancéreuse.

Une albuminurie à 1,20 g. % existe avec quelques hématies dans le culot urinaire, mais l'urée sanguine est normale à 0,25 %.

BILAN HÉMATOLOGIQUE LE 9 NOVEMBRE 1950 :

G.R. : 3.060.000 ; G.B. : 5.800.

Polynucléaires neutro fébriles	63
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	12
Moyens monocytes	4
Grands monos	7
Myélocytes neutrophiles	7
Métamyélocytes	4
Hématies nucléées	2
Prothrombinémie	65 %
Fibrine pondérale	4,26 g. %

TRAITEMENT :

Le malade est mis à l'acétosterandryl et l'évolution hématologique est la suivante :

Le 24 Novembre 1950 : G.R. : 2.800.000 ; Hématocrite : 24 % ; Volume globulaire moyen : 84 microns cubes ; Diamètre globulaire moyen : 6,55 microns ; Epaisseur globulaire moyenne : 2,44 microns ; Indice de sphéricité : 2,5. (Il s'agit donc de micro-sphérocytes).

Surface moyenne : 129 microns carrés ; H.B. : 61,5 g. % ; V.G. : 0,70 ; C.C.H.M. : 25 % ; Réticulocytose : 0,50 %.

La courbe de Price Jones est « anarchique » elle révèle une déviation standard de 1,6 avec microcytose à 29 % avec 16 % d'anisocytose.

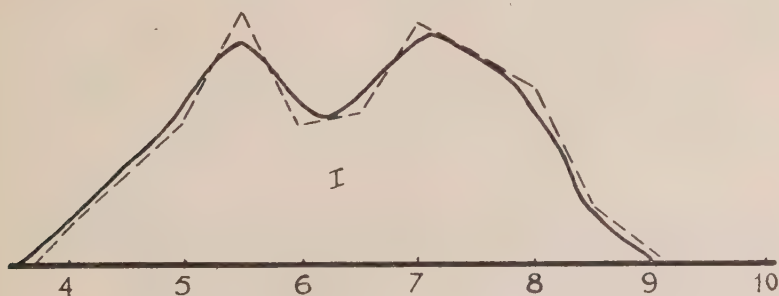


FIG. 2.

Elle est formée de deux populations globulaires : une population de macronormocytes et une population de microcytes.

A cette époque les radiographies osseuses montrent des images manifestes sur le crâne, les os longs, le bassin d'une ostéomarrowéose. Ces images osseuses expliquent que tous les myélogrammes faits n'aient jamais permis de ramener la moelle osseuse lors des autres examens.

Protéïnémie normale : 69 g. %.

Bilan digestif négatif de même que le bilan hémorragique.

Le 27 novembre 1950, on note : G.R. : 2.800.000 ; G.B. : 4.400.

Polynucléaires neutrophiles	56
Polynucléaires éosinophiles	4
Polynucléaires basophiles	3
Lymphocytes	12
Moyens monos	12
Grands monos	9
Erythroblastes orthochromatiques	3
Hématies nucléées	1

Devant l'hypochromie et la microcytose le malade est mis à une injection intraveineuse de fer par jour du 1^{er} au 10 décembre 1950. Mais le 2 décembre 1950 il y a une transfusion de 500 cc.

Le 4 décembre 1950 on note une très nette amélioration de l'état général.

G.R. : 3.120.000 ; Hématocrite : 24 % ; Volume moyen : 79 ; Diamètre moyen : 6,66 ; Epaisseur moyenne : 2,3 ; Indice de sphéricité : 2,8 ; H.B. : 70 g. ; V.G. : 0,8 ; C.C.H.M. : 33 %.

La courbe de Price Jones est cependant transformée ; en effet, non seulement l'anisocytose régresse de 16 % à 12 %, mais encore la microcytose de 29 %, qui passe à 10 % traduisant le fait que l'hypochromie tend à s'estomper.

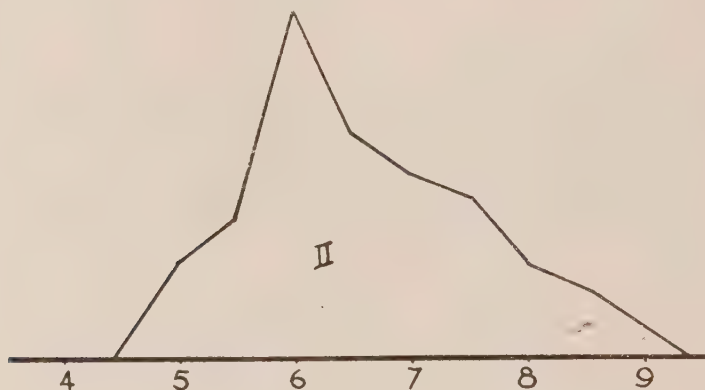


FIG. 3.

Mais les 5, 7 et 9 décembre 1950, on entreprend 3 désastreuses séances de radiothérapie splénique qui n'ont aucun effet sur la splénomégalie et aggravent rapidement l'état du malade.

Le 15 décembre 1950 : G.R. : 2.650.000 ; G.B. : 2.400.

Le 18 décembre 1950 : G.R. : 2.240.000 ; Hg : 54 g. % ; V.G. : 0,8 ; C.C.H.M. : 32 % ; Volume moyen : 76 ; Diamètre moyen : 6,55.

Le 25 décembre 1950 : G.R. : 1.600.000 ; G.B. : 4.800.

Polynucléaires neutrophiles	52
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	11
Moyens monos	19
Grands monos	16

Le 31 décembre 1950, on pratique une perfusion de 500 cc. de sang ; le malade fait un œdème aigu dramatique du poumon, qui ne cède ni à la saignée, ni à l'ouabaine, mais cède au phénergan intra-veineux.

Il va alors déclinant et quitte le service dans un état très inquiétant le 8 janvier 1951 avec : G.R. : 1.240.000 ; G.B. : 3.000.

OBSERVATION N° 7

Service du Professeur CROIZAT (3149 XVI).

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE, MOELLE HYPOPLASTIQUE,
OSTÉOSCLÉROSE, ACHYLIE, STIGMATES DE SIDÉROPÉNIE
SUCCÈS DU FER

Monsieur H..., âgé de 61 ans, est hospitalisé pour la première fois dans le service le 13 décembre 1948, pour une anémie grave.

ANTÉCÉDENTS.

Père et mère morts à un âge avancé.

Dans ses antécédents personnels, on ne relève rien de particulier.

AFFECTION ACTUELLE.

En juillet 1948, brutalement ce malade présente de violentes douleurs dans tout l'abdomen qui cessent rapidement pour reprendre le lendemain. Un traitement hépatique améliore ces douleurs. Il part à la campagne quelques mois et, à son retour, en août 1948, il ressent une asthénie généralisée avec pesanteur dans les membres inférieurs.

A l'entrée le 13 décembre 1948, on se trouve en présence d'un malade de 61 ans présentant un teint jaune pâle aux muqueuses très décolorées, sans amaigrissement, ni anorexie, ni troubles digestifs. Il est légèrement essoufflé à l'effort.

L'examen général révèle un léger souffle systolique de pointe anorganique. La tension artérielle est à 16/9. Le pouls à 96. Un léger œdème malléolaire. Une splénomégalie débordant de deux travers de doigt. Ni hépatomégalie, ni adénopathie. Aucun signe nerveux, ni pulmonaire, ni cutané.

LE BILAN HÉMATOLOGIQUE.

a) *Sang périphérique.* — Globules rouges : 2.821.000 ; Anisocytose, Poikilocytose, Polychromatophilie ; Réticulocytose : 0,50 % ; Taux hémoglobine : 40 % ; Valeur globulaire : 0,79 ; Globules blancs : 2.000.

Polynucléaires neutrophiles	54
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	14
Moyens monocytes	10
Grands monocytes	20

Plaquettes : Nombre normal ; plaquettes en général isolées, souvent grosses et altérées.

Hémolyse H.V.D.B.I. : 0,4 ; Hémolyse initiale 0,52, terminale 0,36.

b) *Le myélogramme.* — Les étalements sont constitués presque uniquement de sang, mais sur l'un d'entre eux, on trouve des débris cellulaires dont quelques-uns sont des hystiocytes et des fibrocytes. Au milieu de ces amas existent des amas de plaquettes agglutinées. Cet aspect joint au résultat des deux ponctions sternales antérieures négatives est nettement en faveur d'une aplasie médullaire avec transformation fibreuse. Notons que les ponctions sont faciles et que l'os est très mou.

TRAITEMENT :

Le malade a quelques séances de radiothérapie et reçoit des transfusions :

500 cc. les 20 et 21 décembre 1948 ; 1.000 cc. les 28 et 30 décembre 1948 ; 1.000 cc. les 4, 11, 18, 22, 27, 29 janvier 1949.

Il reçoit, en outre, une ampoule I.V. de calcium par jour pendant ce même temps.

Il est rapidement amélioré et l'on note l'évolution suivante :

7 janvier 1949 : G.R. : 3.303.000, plaquettes isolées à granulations diffuses ; G.B. : 3.000, formule sanguine normale.

17 janvier 1949 : G.R. : 3.689.000 ; G.B. : 5.000.

Polynucléaires neutro.	51
Lymphocytes	35
Moyens monocytes	12
Grands monocytes	2

21 janvier 1949 : G. R. : 3.999.000 ; G.B. : 4.000.

Polynucléaires neutro	47
Lymphocytes	17
Moyens monocytes	19
Grands monocytes	15
Lymphoblastes	2

24 janvier 1949 : G.R. : 3.813.000 ; G.B. : 6.000.

Polynucléaires neutro	72
Lymphocytes	7
Moyens monocytes	3
Grands monocytes	18

1^{er} février 1949 : G.R. : 4.300.000.

Lors d'une consultation le 1^{er} mars 1949, on constate : G.R. : 3.379.000 ; G.B. : 3.000

Une ponction sternale est négative.

Le malade revient dans le service le 12 avril 1949. Il se présente à nouveau comme un anémique grave.

LE BILAN HÉMATOLOGIQUE :

G.R. : 1.891.000 ; G.B. : 4.000.

Polynucléaires neutrophiles	65
Lymphocytes	14
Moyens monocytes	12
Grands monocytes	8
Cellule de Turck	1

LE BILAN PARACLINIQUE :

Il révèle une ostéofibrose généralisée avec os lavé. On pense à une anémie hypoplastique par ostéofibrose, mais la splénomégalie s'accroît sans qu'apparaissent dans le sang des éléments pathologiques.

TRAITEMENT :

Les 13, 14, 15, 18, 22, 26 Avril 1949 et le 1^{er} Mai 1949, il reçoit une perfusion de 1.000 cc.

Au point de vue hématologique, il évolue de la façon suivante :

21 Avril 49 : G.R. : 3.100.000 ; G.B. : 6.000.

23 Avril 49 : G.R. : 2.728.000 ; G.B. : 6.000.

28 Avril 49 : G.R. : 3.534.000 ; G.B. : 4.000.

2 Mai 49 : G.R. : 3.813.000 ; G.B. : 5.000.

Polynucléaires neutrophiles	69
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	12
Moyens monocytes	13
Grands monocytes	4

Le malade quitte le service.

— En Janvier 1950, le malade revient pour une rechute de son anémie.

BILAN HÉMATOLOGIQUE :

G.R. : 2.418.000 ; G.B. : 6.000.

Polynucléaires neutrophiles	55
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	16
Moyens monocytes	17
Grands monocytes	10
Cellule de Turck.....	1

Plaquettes isolées, rares, quelques-unes sont très grosses.

EXAMEN PARACLINIQUE :

F. O. pâle des deux côtés, papilles à peine rosées, avec un réseau choroidien bien dessiné, laissant transparaitre l'aspect brunâtre du pigment rétinien. Vaisseaux présentant l'aspect d'artériosclérose.

Le long des vaisseaux, assez loin de la papille, en général, hémorragies rétinienues arrondies, fines, spongieuses ; l'aspect est celui d'une anémie importante, sans que l'on puisse en préciser la nature.

Mac Lagan : 7,9 Unités M.L. ; Hanger + + + ; Takata + + ; H.V.D.B.I. : 1,5 ; Urée sanguine : 0,50 gr. ; Cytologie urinaire normale.

HCl libre

Acidité totale

0	0,81
0	1,38
0	1,83
0	1,35

TRAITEMENT :

Le malade reçoit les 11, 14, 16, 18, 19, 21, 25 Janvier 1950, 500 cc. de sang.

L'évolution est alors la suivante :

16 Janvier 1950 : G.R. : 1.767.000 ; G.B. : 6.000.

20 Janvier 1950 : G.R. : 1.612.000 ; G.B. : 2.000.

25 Janvier 1950 : G.R. : 1.240.000 ; G.B. : 6.000.

a) LA MOELLE OSSEUSE.

Une nouvelle ponction sternale dans un os mou ne permet pas de retirer de moelle. On persiste à envisager le diagnostic d'aplasie complète.

b) LA RATE.

Aspect microscopique des éléments.

Hémohistioblastes	0,5
Myélocytes neutrophiles	1,5
Polynucléaires	7
Lymphoblastes	7,5
Prolymphocytes	2,5
Lymphocytes	36,5
Moyens monocytes	5
Grands monocytes	9
Erythroblastes basophiles	0,5
Erythroblastes polychromat.	2,5
Erythroblastes orthochromat.	0,5

Plasmocytes	6
Histiocytes	7
Cellules de Turck.....	5
Cellules réticulées	1,5
Macrophages	1

A partir de cette date, un changement intervient dans la thérapeutique à la suite de bilans hématologiques complets.

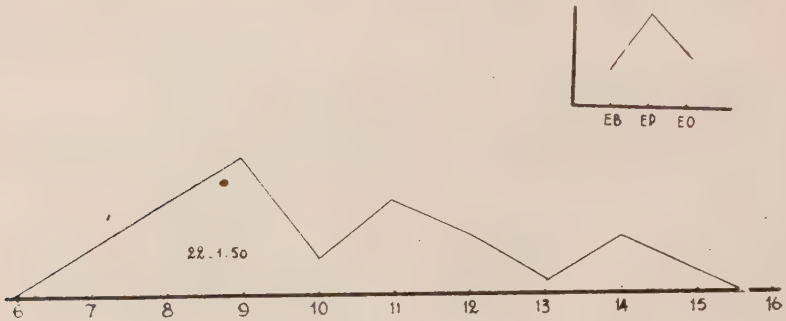


FIG. 4.

Splénogramme.

a) LE SANG PÉRIPHÉRIQUE LE 24 JANVIER 1950 :

1°) *Les hématies :*

G. R. ; 1,240.000 ; Hm : 11 % ; Vm : 84 ; Dm : 6,65 ; Em : 2,49 ; I.S. : 2,48.

La courbe de Price Jones ; Déviation standard à 1,2 ; Anisocytose : 15 % ; Hémoglobine : 28 ; V.G. : 0,9 ; C.C.H.M. : 26 %.

La courbe de Price Jones est « anarchique » avec une anisocytose à 15 %, une déviation standard à 1,2. Parmi les quatre sommets de la courbe et sans doute les trois populations, la plus importante est la population microcytaire qui atteint 34 %. Une population normocytaire lui est associée.

En somme, anémie hypochrome microcytaire avec courbe de Price Jones du type aplastique.

2°) *Les éléments blancs :*

G.B. : 6.000.

Polynucléaires neutrophiles	71
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	17
Moyens monocytes	4
Grands monocytes	5
Plasmocytes	1

3°) *Les plaquettes et les tests d'hémolyse :*

— Les plaquettes sont rares, isolées, grosses et ont le même aspect que précédemment.

— L'hémolyse débute à 6 et se termine à 4,6.

BILAN DIGESTIF :

Les réactions de Hanger, Takata sont fortement positives.

La réaction de Mac Lagan est à 8 M.L.

La cholestérolémie est à 1,50 gr. par litre.

La bilirubinémie indirecte 1,5.

L'urée sanguine à 0,50 gr. pour 1.000.

EVOLUTION :

Du 10 au 25 Janvier 1950, le malade reçoit 5 litres de sang en huit transfusions. L'évolution des globules rouges est la suivante :

Le 10 Janvier 1950 : 2.410.000.

Le 16 Janvier 1950 : 1.760.000.

Le 24 Janvier 1950 : 1.240.000.

Mais devant la microcytose et l'hypochromie constatée le 24 Janvier 1950, on décide d'appliquer le traitement suivant au malade :

Fer intra-veineux, tous les jours une injection, jusqu'au 7 Avril.

Hémoscrobine : 6 comprimés tous les jours pendant le même temps.

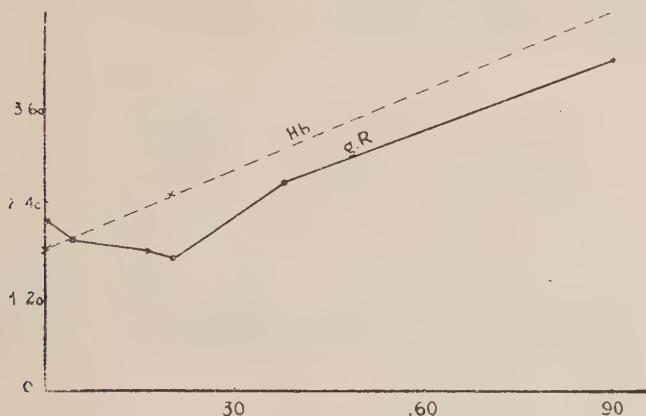


FIG. 5.

Sidérothérapie.

L'évolution hématologique est la suivante :

31 Janvier 1950 : G.R. : 1.829.000 ; G.B. : 6.000.

4 Février 1950 : G.R. : 1.678.000 ; G.B. : 1.500.

16 Février 1950 : G.R. : 1.550.000 ; G.B. : 5.000.

20 Février 1950 : G.R. : 1.488.000 ; G.B. : 5.000.

8 Mars 1950 : G.R. : 2.100.000 ; G.B. : 5.000.

La courbe de Price Jones est nettement moins anisocytaire bien que gardant son allure anarchique. Mais si les macrocytes diminuent très fortement, les microcytes 50 %, sont prédominants expliquant l'abaissement des valeurs moyennes.

Hm : 18 % ; Vm : 76 ; Dm : 6,4 ; Em : 2,3 ; I.S. : 3 ; H : 58 ; Vg : 0,9 ; C.C.H.M. : 33 %.

Le myélogramme :

Myélocytes neutrophiles	4
Métamyélocytes neutrophiles	3
Polynucléaires neutrophiles	24
Myélocytes éosinophiles	1
Polynucléaires éosinophiles	1
Proérythroblastes	1
Erythroblastes basophiles	13
Erythroblastes polychromat.	20
Erythroblastes orthochromat.	14
Hématies nucléées	1
Moyens monocytes	4
Plasmocytes	1

Mais il existe dans cette lame, qui a un aspect malgré tout relativement pauvre, de nombreuses cellules lymphoïdes.

Aspect qualitatif.

Sur cette lame existent des modifications particulières de la lignée rouge. En effet, d'une part le rapport G/E est égal à 0,6, d'autre part, on notera une modification de la formule de croissances, comme le prouve la courbe ci-jointe.

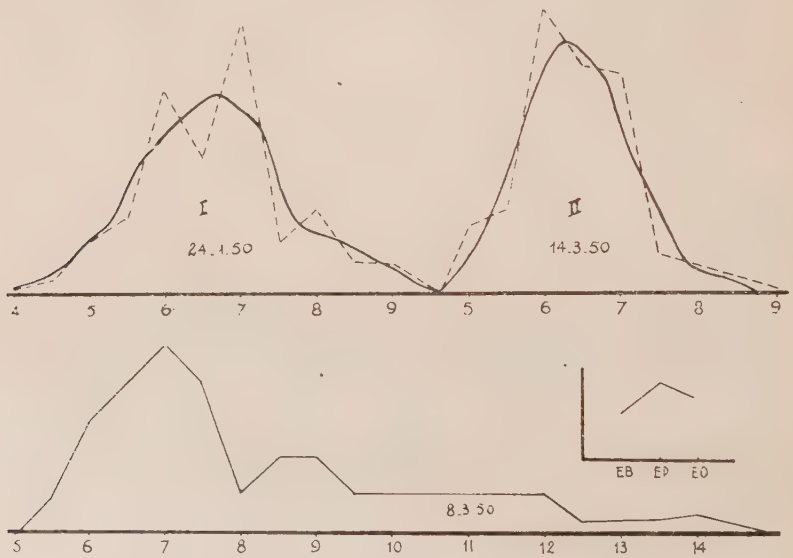


FIG. 6.

Courbe de Price Jones et Médullogramme.

En outre, l'étude des diamètres montre une prédominance extrême des érythroblastes de petits diamètres, puisque 183 érythroblastes sur 250 ont un diamètre moyen inférieur à 7 microns. Les érythroblastes sont d'ailleurs, en général, de formes ferriprives, et quelques érythroblastes orthochromatiques de faible importance. Ainsi, manifestement, et malgré la sidérothérapie, il persiste un

pourcentage appréciable de formes ferriprives. Par ailleurs, les érythroblastes basophiles sont de taille normale.

Le même traitement est continué :

Le 25 mars 1950 : G.R. : 2.350.000 ; G.B. : 6.000 ; Hm : 18 %.

A cette époque, on essaye le sérum orthobiotique qui conduit à un échec

Le malade quitte le service le 7 Avril 1950 et l'on note alors :

G.R. : 3.500.000 ; G.B. : 5.000.

Il est revu à la consultation le 29 Août 1950. Son état général est très satisfaisant, il se sent bien, alors que le sérum orthobiotique l'avait très fatigué. La dyspnée est très peu importante, l'anorexie pratiquement inexistante, un léger œdème malléolaire existe, mais la pâleur reste intense.

L'examen révèle que la splénomégalie a augmenté, elle est actuellement d'un travers de la main.

Une hépatomégalie est actuellement très nette. Le malade a pris du fer *per os* pendant trois mois, mais depuis un mois a cessé toute thérapeutique. Il déclare que le fer est le seul médicament qui l'améliore et demande qu'on lui en prescrive.

BILAN HÉMATOLOGIQUE :

G.R. : 1.650.000 ; Vm : 78 microns cubes ; Dm : 6,4 ; Hémoglobine : 32 gr. par litre ; V.G. : 0,78 ; C.C.H.M. : 27 %.

La formule est modifiée et l'on constate :

Myélocytes neutrophiles	5
Métamyélocytes	1
Erythroblastes orthochromat.	1
Polynucléaires neutrophiles	40
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	20
Moyens mononucléaires	14
Monocytes	17

Le malade n'a pas été revu depuis, mais l'on apprend par son médecin que son état général est bon et qu'il est soumis à une sidérothérapie *per os* continuée depuis son dernier séjour à l'hôpital.

OBSERVATION N° 8

Service du Professeur CROIZAT.

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE. OSTÉOSCLÉROSE. STIGMATES DE SIDÉROPÉNIE. SUCCÈS DU FER.

M. Ch..., âgé de 50 ans, est vu pour la première fois 1^{er} janvier 1950.

Dans ses antécédents, on ne trouve rien à signaler.

L'affection actuelle semble avoir débuté il y a plusieurs mois par une anémie et une splénomégalie.

A cette époque, il y aurait eu des myélocytes et des érythroblastes dans le sang.

Une ponction sternale tentée est impossible et on casse le trocart dans le sternum.

Des séances de radiothérapie splénique sont prescrites, qui occasionnent une baisse des leucocytes et des hématies, bien que la rate reste grosse.

Le malade est pâle, il accuse du prurit.

Bilan hématologique en Février 1950.

Globules rouges : 2.360.000 ; Globules blancs : 5.800 ; Hémoglobine : 39 %, soit 54,6 gr. % ; Valeur globulaire : 0,85.

Myélocytes neutrophiles	2
Métamyélocytes neutrophiles	1
Polynucléaires neutrophiles	68
Polynucléaires basophiles	2
Polynucléaires éosinophiles	5
Lymphocytes	10
Moyens mononucléaires	2
Grands mononucléaires	10

TRAITEMENT ET EVOLUTION.

Le malade est mis au traitement suivant :

Hémoscorbine *per os*, 6 comprimés par jour, associé au ficalon et à la lobamine.

Bilan hématologique le 10 Mars 1950.

Globules rouges : 3.172.000 ; Globules blancs : 6.000.

Myélocytes neutrophiles	4
Erythroblastes orthochromatiques ...	1
Polynucléaires neutrophiles	85
Lymphocytes	4
Grands mononucléaires	6

Les radiographies osseuses révèlent une très nette opacité des côtes.

Le myélogramme est rendu impossible par un os trop dur.

Le même traitement est continué et le malade revu.

Bilan hématologique le 10 Juin 1950.

Malade très amélioré, présentant un gros cœur avec tachyarythmie.

Globules rouges : 3.813.000 ; Globules blancs : 4.000 ; Hémoglobine : 60 %, soit 84 gr. % ; V.G. : 0,78.

La formule n'a pas changé depuis.

Hémoscorbine, Hépagyl complexe et Méthionine, Vitamine B 12 sont donnés

En Novembre 1950, il subit des injections intraveineuses de fer suivies d'hémoscorbine *per os* et revient en Mars 1951.

A cette date, la rate est difficilement perceptible ; le foie est normal, il n'existe pas de douleurs osseuses. Le cœur est toujours très arythmique.

Bilan hématologique.

Globules rouges : 4.070.000 ; Globules blancs : 5.000 ; Hémoglobine : 75 % soit 105 gr. % ; Valeur globulaire : 0,90.

Myélocytes neutrophiles	7
Myélocytes éosinophiles	2
Erythroblastes orthochromat.	2
Polynucléaires neutrophiles	60
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	13
Moyens monos	2
Grands monos	11

Le malade est mis alors au traitement suivant : Fer 1 gr. par jour pendant 20 jours ; Vit. B 12 : 30 γ par semaine ; Hépagyl complexe 2 par semaine ; Digitaline.

Bilan hématologique le 19 Mai 1951.

Le malade va bien et la rate est à nouveau perceptible, le foie est augmenté de volume. Le cœur est arythmique. Un léger purpura existe.

a) LE SANG PÉRIPHÉRIQUE :

Globules rouges : 4.078.000 ; Dm : 7 μ ; Hémoglobine : 80 %, soit 112 gr. % ; Valeur globulaire : 0,96 ; $\gamma = 1,3$; A = 18,2 %.

La courbe de Price Jones est très anisocytaire et nettement formée de deux populations.

Globules blancs : 8.000.

Myélocytes neutrophiles	16
Métamyélocytes	4
Erythroblastes orthochr.	8
G. R. N.	1
Polynucléaires neutrophiles	55
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	5
Moyens monos	2
Grands monos	8

Plaquettes : aspect pathologique hyménocytaire avec défaut d'agglutination : 53.000

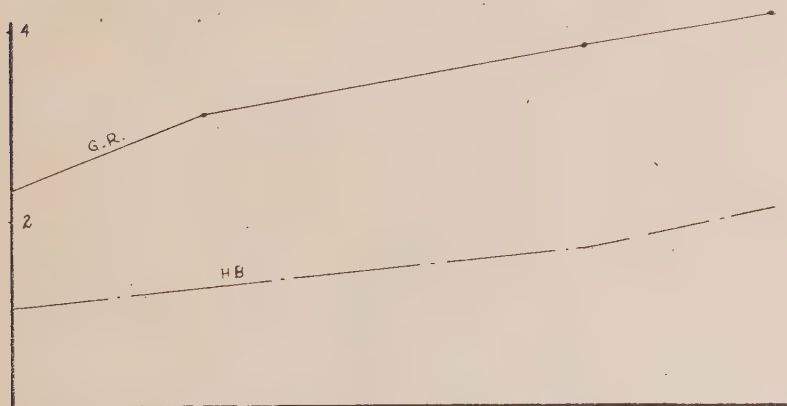


FIG. 7.

b) LA MOELLE.

L'os paraît légèrement moins dur.

Aspect microscopique : aspect très pauvre, fibreux, exsudatif.

Myéloblastes	4
Promyélocytes neutrophiles	5
Myélocytes neutrophiles	18
Métamyélocytes neutrophiles	13
Polynucléaires neutrophiles	29

Myélocytes éosinophiles	1
Erythroblastes basophiles	1
Erythroblastes polychromatophiles ..	6
Erythroblastes orthochromatiques	11
Lymphocytes	9
Monocytes	1

Moelle très pauvre, absence de mégacaryocytes.
Les radiographies osseuses confirment l'opacité costale.

OBSERVATION N° 9

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE AVEC OSTÉOPOROSE, MICROCYTOSE ET HYPOCHROMIE

Mme P..., âgée de 65 ans, est vue le 5 mars 1590 pour une anémie intense avec splénomégalie.

Dans ses antécédents on ne relève rien de particulier.

L'affection évolue depuis un an et demi déjà, et elle est traitée pour une myélose aleucémique avec splénomégalie.

L'examen général révèle une pâleur intense, avec asthénie, splénomégalie et légère hépatomégalie.

Bilan hématologique

G. R. : 2.240.000 ; Nématocrite : 18 % ; Vm : 78 ; Dm : 6,68 ;
Em : 2,2 ; I. S. : 3.

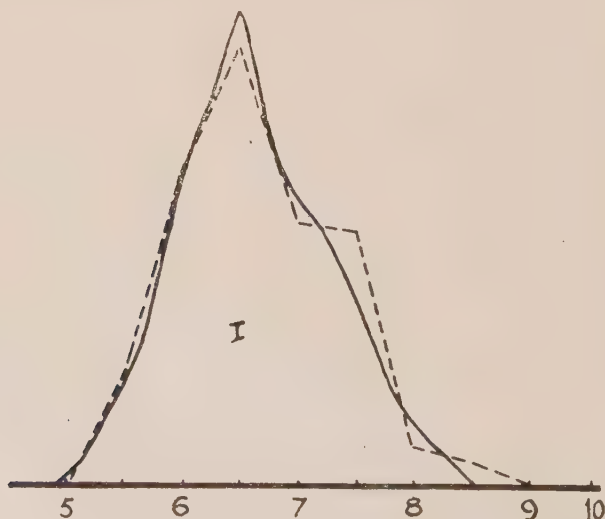


FIG. 8.

La courbe de Price Jones peu anisocytaire : déviation standard : 0,71 ; coefficient d'anisocytaire : 10,5 est formée de deux populations.

Hb : 43 gr. % ; V.G. : 0,60 ; C.C.H.M. : 24 % ; G. B. : 3.100.

Myélocytes neutrophiles	1
Métamyélocytes	3
Myélocytes éosinophiles	1
Erythroblastes polychromatophiles	2
Globules rouges nucléés	5
Polynucléaires neutrophiles	47
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	18
Moyens monos	12
Grands monos	10

Plaquettes : 59.000 de formes géantes.

Myélogrammes : malgré 4 essais de ponction sternale dans un os très mou, il est impossible de retirer de la moelle.

Il s'agit d'une *ostéoporose manifeste* comme en témoignent les douleurs costales, osseuses, et la ponction blanche.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

On pratique chaque jour une injection de fer intra-veineux associé à du fer *per os*. La malade sent une amélioration en quelques jours. D'ailleurs le bilan hématologique ne tarde pas à s'améliorer, la pâleur et l'asthénie s'estompent, la malade peut se lever.

Bilan hématologique (au 12^e jour).

G.R. : 3.000.000 ; Hématocrite : 25 % ; Vm : 80 ; Dm : 7,20 ; Em. : 2,1 ; I.S. : 3,4.

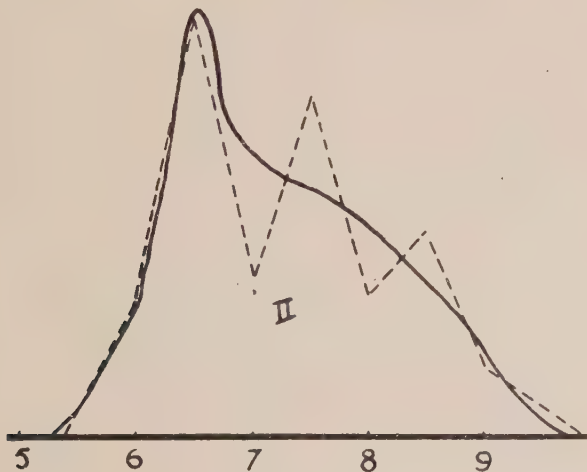


FIG. 8 bis.

La courbe de Price se transforme : déviation standard : 1,3 ; coefficient d'anisocytose : 16 %.

Hb : 75 gr. % ; V.G. : 0,80 ; C.C.H.M. : 30 %.

G.B. : 4.500, la formule n'ayant subi aucun chagement.

Le myélogramme reste impossible.

Le même traitement est continué et au 22^e jour, l'amélioration est importante.

Bilan hématologique (au 22^e jour).

G. R. : 3.560.000 ; Hématocrite : 30 % ; Vm : 85 ; Dm : 7,20 ;
Em : 2,2 ; I.S. : 3,2.

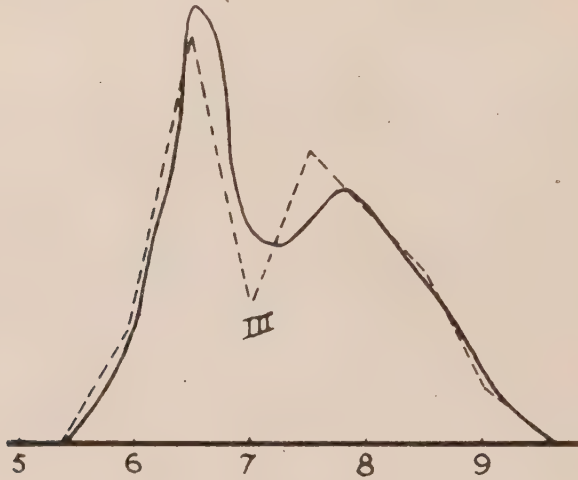


FIG. 8 ter.

La courbe de Price Jones varie peu. Déviation standard : 1,1 ;
coefficient d'anisocytose : 14,3 %.

Hémoglobine : 98 gr. % ; V.G. : 0,91 ; C.C.H.M. : 32 % ; G.B. :
4.000

La formule reste identique.

Le myélogramme est toujours impossible.

La malade quitte Lyon à cette époque, mais nous apprenons
que dans les premiers mois de 1951 elle meurt à Paris.

B) Les myéloses aleucémiques avec anémie normochrome et normocytaire

OBSERVATION N° 10

Service du Professeur CROIZAT (5650-XVII).

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE TYPIQUE SANS OSTÉOSCLÉROSE TENDANCE MICROCYTAIRE — PAS D'HYPOCHROMIE MOELLE PEU HYPOPLASTIQUE

Monsieur De... Eugène, âgé de 58 ans, est hospitalisé le 11 janvier 1951 pour une anémie grave.

Dans ses antécédents on note la diphtérie et la typhoïde, une pneumonie en 1949.

L'affection actuelle est découverte, il y a deux ans, lors d'une extraction dentaire. Dans les suites de cette intervention, le malade accuse des vertiges, des tendances lipothymiques cessant avec le repos, et une asthénie progressive. Il fait alors un abcès dentaire.

A l'entrée, le 11 janvier 1951, on se trouve en présence d'un homme d'allure normale, un peu pâle.

L'examen général révèle une importante splénomégalie, alors qu'il n'existe pas d'hépatomégalie. La tension artérielle est à 13/8, l'urée sanguine est normale à 0,25 %, les protéines sériques sont à 77 %, tandis que le rapport S/G n'est pas altéré à 1,36. Les réactions de Mac Lagan, Hanger et Takata sont négatives.

Bilan hématologique le 15 Janvier 1951.

Sang périphérique : G.R. : 3.500.000 ; G.B. : 41.000.

Myéloblastes	3
Myélocytes éosinophiles	9
Erythroblastes basophiles	1
Globules rouges nucléés	6
Polynucléaires neutrophiles	46
Polynucléaires basophiles	5
Lymphocytes	8
Moyens mononucléaires	10
Grands mononucléaires	12

Splénogramme :

Hémohistioblastes	2
Myéloblastes neutrophiles	6
Promyélocytes neutrophiles	7
Myélocytes	9
Métamyélocytes	8
Polynucléaires neutro	27
Polynucléaires éosino	1
Myélocytes basophiles	1
Polynucléaires basophiles	2

Erythroblastes baso	4
Erythroblastes polychromat.	6
Erythroblastes orthochromat.	6
Globules rouges nucléés	3
Lymphocytes	12
Moyens mono	5
Monocytes	2
Plasmocytes	1

Myélogramme :

Hémohistioblastes	0,5
Hémocytoblastes	1,5
Myéloblastes	3
Promyélocytes neutro	2,5
Myélocytes neutro	7
Métamyélocytes neutro	11,5
Polynucléaires neutro	31
Polynucléaires éosino	2,5
Polynucléaires baso	1,5
Erythroblastes baso	2
Erythroblastes polychromat.	12
Erythroblastes orthochromat.	7
Hématies nucléées	2
Lymphocytes	4
Monocytes	8
Plasmocytes	0,5
Cellules réticulaires	2,5

En lisant le splénogramme, on a l'impression de lire un myélogramme. Les éléments rouges, qui sont en nombre assez peu prédominant, sont d'aspect normal, et il n'existe que quelques éléments de grande taille.

Le myélogramme, dans l'ensemble, ne donne pas l'impression d'une grande pauvreté. Les érythroblastes sont sensiblement normaux.

Le malade chez lequel le diagnostic de myélose aleucémique a été porté est soumis au traitement suivant :

10 Janvier : 2 millicuries de P.32.

21 Janvier et 7 Février : 5,5 millicuries.

24 Avril : Une transfusion de 500 cc. tous les 2 jours.

EVOLUTION.

On peut alors constater les faits suivants : Après le P.32, la rate ne varie pas plus que les éléments du sang. Après transfusion, le chiffre des hématies régresse, ce qui démontre un élément hémolytique certain. Il existe d'ailleurs des subictères des conjonctives.

La formule sanguine s'enrichit lentement en éléments immatures :

30 Janvier 27 Avril 1951

Myéloblastes	13	
Myélocytes neutrophiles	8	4
Métamyélocytes	1	1
Myélocytes éosinophiles	1	
Erythroblastes basophiles	3	
Erythroblastes polychromat.	1	
Erythroblastes orthochromat.	2	
Globules rouges nucléés	7	6
Polynucléaires neutro	42	48

Polynucléaires éosino	1	1
Polynucléaires baso		4
Lymphocytes	8	17
Moyens monocytes	10	7
Grands monocytes	12	
Plasmocytes		1

Les recherches de l'hémolyse sont négatives : H.V.D.B.I. : 1,4.
 Test de Coomb négatif (direct et indirect), il n'existe ni agglutinations, ni hémolysines.
 Ht : 3,8.

Bilan érythrocytométrique au 27 Avril.

G.R. : 2.970.000 ; Ht : 27 % ; Vm : 90 ; Dm : 7,1 ; Em : 2,3 ;
 I.S. : 3 ; Hb : 80 % ; V.G. : 0,86 ; C.C.H.M. : 29,9 %.

La courbe dd Price Jones est très anisocytaire : déviation standard : 1,2 ; coefficient d'anisocytose 17 % ; elle est anarchique et formée de trois populations.

En somme, anémie légèrement microcytaire, mais sans hypochromie très nette.

Myélogramme :

Myéloblastes	1
Promyélocytes neutrophiles	4
Myélocytes neutrophiles	17
Métamyélocytes neutrophiles	20
Polynucléaires neutrophiles	41
Myélocytes éosinophiles	1
Erythroblastés basophiles	2
Erythroblastés polychromat.	5
Erythroblastés orthochromat.	4

Ce myélogramme est extrêmement pauvre, et il ne semble pas exister d'altérations des éléments rouges. Forte réaction granuleuse à tous les stades ; très faible érythroblastose.

Malgré l'absence de nette hypochromie, malgré l'absence d'ostéosclérose évidente, on tente un essai de Fer I.V.

Le malade reçoit 22 injections de Fer I.V. Cette thérapeutique n'amène pas d'amélioration.

Les bilans hématologiques, avant et après ce traitement martial sont les suivants :

23 Avril : G.R. : 2.780.000 ; G.B. : 4.800.

23 Mai : G.R. : 2.430.000 ; G.B. : 4.000.

On tente alors la vitamine B 12. Le 6 juillet, l'état est bien meilleur. Les globules rouges sont cependant encore diminués, la rate n'est pas perçue nettement. Le malade part chez lui. Chaque semaine, il reçoit une ampoule de Vit. B.

6 juillet : G.R. : 2.650.000 ; G.B. : 8.400.

31 Août : G.R. : 3.180.000 ; G.B. : 10.800.

	6 Juillet	30 Août
Myéloblastés	3	
Myélocytes	9	4
Métamyélocytes	3	
Polynucléaires	47	40
Lymphocytes	10	10
Moyens mono	4	8
Grands mono	24	32

Cel. de Turck 2

Le malade est à nouveau hospitalisé le 1^{er} septembre, pour un ictère.

A l'examen : le foie est hypertrophié et la rate palpable ; la tension est à 12,5/7. Matières décolorées mastic. Pas de prurit. L'évolution est apyrétique.

Bilan hépatique.

MAC LAGAN : 10 ; HANGER : ++ ; GROS : +.

Les épreuves hépatiques, comme l'impression clinique, sont en faveur d'une hépatite à l'origine de l'ictère qui, d'ailleurs, guérit complètement. Le malade repart avec le même traitement à la Vitamine B 12.

OBSERVATION N° 11

Service du Professeur CROIZAT.

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE. MOELLE HYPOPLASTIQUE.
HYPOCHROMIE

Mme Bi... Benoîte, âgée de 76 ans est hospitalisée le 4 avril 1950 pour des hémorragies intestinales.

Dans ses antécédents, on ne relève rien de particulier.

L'affection actuelle débuta, il y a un mois, par une intoxication au gaz carbonique, avec asthénie, pâleur et amaigrissement progressif. Le 1, puis le 3 avril, elle fait deux hémorragies intestinales de faible importance.

La malade est hospitalisée le 4 avril 1950. Elle est extrêmement asthénique, d'une pâleur subictérique intense ; la température est à 38°.

L'examen général révèle une tension artérielle 16/8, avec un pouls à 80, un souffle systolique anorganique de pointe. La rate est énorme descendant à l'ombilic, elle n'est pas douloureuse ; le foie est augmenté de volume.

Bilan hématologique le 5 Avril 1950.

Numération : G.R. : 2.500.000 ; G.B. : 55.000.

Formule :

Myéloblastes	3
Promyélocytes	1
Myélocytes neutro	22
Myélocytes baso	1
Métamyélocytes	15
Polynucléaires neutro	33
Polynucléaires éosino	2
Lymphocytes	3
Grands lymphocytes	3
Monocytes	2
Erythroblastes baso	1
Erythroblastes polychromat.	4
Erythroblastes orthochromat.	8
Normoblastes	2

Hématocrite : 22 ; Vm : 94 ; Dm : 7,35 ; Em : 2,23 ; I.S. : 33 ;
Hémoglobine : 56 ; V.G. : 0,76 ; C.C.H.M. : 25 %.

La courbe de Price Jones est très anisocytaire : Déviation standard : 101 ; Coefficient d'anisocytose : 13 %.

Myélogramme :

Myéloblastes	2
Promyélocytes	1
Myélocytes neutro	31
Myélocytes éosino	1
Métamyélocytes neutro	13
Polynucléaires neutro	41
Polynucléaires baso	1
Erythroblastes baso	1
Erythroblastes polychromat.	4
Erythroblastes orthochromat.	1
Normoblastes	3

Cette ponction médullaire aurait surtout ramené du sang. Il faut peut-être rechercher là l'origine de l'analogie que présente la formule sanguine et le myélogramme. L'affection est arrivée, sans doute, à sa phase terminale, ce qui explique l'importance de l'hépatomégalie et des adénopathies.

Myélogramme du 11 Avril :

Promyélocytes neutro	6
Myélocytes neutro	17
Métamyélocytes neutro	24
Polynucléaires neutro	37
Erythroblastes baso	2
Erythroblastes polychromat.	2
Erythroblastes orthochromat.	4
Lymphocytes	7
Moyens mono	1

Moelle extrêmement pauvre où n'existent pratiquement que quelques grains noyés dans du sang. Les érythroblastes ont, dans l'ensemble, une allure normale.

Evolution. — A partir du 21 Avril, on pratique plusieurs transfusions sanguines (une transfusion de 500 cc. tous les 4 jours jusqu'au 30 Avril 1950).

Le 23 Avril, la malade présente une nouvelle hémorragie intestinale abondante, son état devient très précaire.

Bilan hématologique du 25 Avril.

Numération : G.R. : 2.730.000 ; G.B. : 37.000.

Formule :

Myélocytes	9
Métamyélocytes	6
Polynucléaires neutro	50
Lymphocytes	2
Grands lymphocytes	6
Monocytes	1
Erythroblastes polychromat.	2
Erythroblastes orthochromat.	13
Normoblastes	11

L'état de la malade ne cesse de décliner ; exitus le 1^{er} mai 1950.

OBSERVATION N° 12

Service du Professeur CROIZAT (N° 5892-XIV).

**MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE. OSTÉOSCLÉROSE A MINIMA.
MICROCYTOSE. HYPOPLASIE MÉDULLAIRE.**

M. Bo..., âgé de 28 ans, est hospitalisé dans le service le 28 février 1951, pour une anémie.

Antécédents : Tous ses frères, sœurs, parents, enfants, sont en bonne santé ; lui-même n'a présenté qu'une varicelle dans son enfance.

Affection actuelle : Depuis le 15 Décembre 1949, le malade se sent fatigué.

En Janvier 1950, cette asthénie s'accroît et on note une température à 38 avec poussée à 40°, accompagnée de frissons et d'asthénie.

L'anorexie et l'amaigrissement complètent cette séméiologie. Une splénomégalie est constatée avec adénopathie inguinale droite. On note une diarrhée intense.

La pénicilline a raison de ces troubles et le malade reprend appétit ; son asthénie régresse, la diarrhée disparaît.

Mais en Février 1951, il rechute : la pénicilline permet une rapide chute thermique, et la splénomégalie, à cette époque, a régressé de moitié.

A l'entrée en Février 1951 : Malade de 28 ans, très pâle, non asthénique et non fébrile. Il n'accuse aucun trouble très particulier.

L'examen général révèle : Une splénomégalie dure non douloureuse débordant de deux travers de doigt, quelques adénopathies périphériques et une adénopathie médiastinale. Par ailleurs, rien de particulier n'est à signaler.

Bilan hématologique le 2 Mars 1951.

a) *Le sang périphérique* :

G.R. : 3.260.000 ; G.B. : 6.400.

Polynucléaires neutrophiles	72
Lymphocytes	7
Moyens mono	5
Grands mono	16

b) *La ponction splénique* :

Histiocytes	0,5
Hémohistioblastes	0,5
Hémocytoblastes	0,5
Promyélocytes neutrophiles	0,5
Myélocytes neutro	0,5
Métamyélocytes neutro	2,5
Polynucléaires neutro	45,5
Polynucléaires baso	0,5
Erythroblastos baso	0,5
Lymphocytes	3,5
Moyens mono	17
Monocytes	21
Plasmocytes	1
Cellules réticulaires	6,5

Il est très difficile d'apprécier nettement cet étalement, car il existe surtout du sang.

La réaction lymphomonocytaire réticulaire est importante mais sans caractère de malignité. La série rouge ne permet aucune appréciation, étant donné sa faible abondance ; cependant, les érythroblastes présents dans cette rate sont, au point de vue dimension, du type macroblastique, sans avoir un quelconque asynchronisme d'évolution nucléocytoplasmatique.

EVOLUTION ET TRAITEMENT.

Le malade est soumis au traitement suivant: Téléradiothérapie : une séance le 10 mars 1951 et une le 14 mars 1951.

Il entre à nouveau dans le service le 21 avril 1951.

A la suite d'une ablation dentaire, il fait une nouvelle poussée fébrile. Splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie restent inchangées.

G.R. : 4.040.000 ; G.B. : 5.000.

Polynucléaires neutrophiles	70
Lymphocytes	5
Moyens mono	8
Grands mono	17

Le diagnostic de maladie d'HOGKIN étant porté, le malade est mis à la caryolysine les 24, 25, 26, 27 avril.

Le résultat est net, et le 30 avril 1951, on note une disparition complète de la splénomégalie.

G.R. : 3.780.000 ; G.B. : 8.000.

Polynucléaires neutrophiles	85
Lymphocytes	3
Moyens mono	2
Grands mono	10

Le malade entre dans le service le 14 mai 1951, la splénomégalie augmente.

La splénomégalie, chez ce malade intensément pâle, est de deux travers de doigt.

G.R. : 2.100.000 ; G.B. : 1.500.

Polynucléaires neutrophiles	35
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes	4
Moyens mono	18
Grands mono	40

3 essais de myélogramme ne ramènent que du sang clair sans éléments.

Le malade est alors transfusé. Perfusion 500 cc., les 18, 19, 22, 24, 28 mai, et l'on notera l'évolution suivante :

Le 21 mai 1951 : G.R. : 2.080.000 ; G.B. : 2.000.

Myélocytes	1
Polynucléaires	17
Eosinophiles	1
Lymphocytes	4
Moyens mono	14
Grands mono	13

sur 50 éléments

Le 25 mai : G.R. : 3.140.000 ; G.B. : 2.000.

Bilan hématologique le 30 Mai 1951.

Numération : G.R. : 3.170.000 ; Hb : 80 % ; V.G. : 0,78 ; Ht : 24 %.

Splénogramme :

Hémohistioblastes	2
Myéloblastes	2
Promyélocytes neutro	2
Myélocytes	2
Métamyélocytes	4
Polynucléaires	6
Myélocytes éosinophiles	1
Erythroblastes polychromat.	1
Erythroblastes orthochromat.	2
Lymphoblastes	2
Lymphocytes	40
Moyens mono	10
Monocytes	15
Cellules endoth. réticulo géantes.....	3
Cellules de Turck.....	5

Etalement pas très riche mais d'aspect très polymorphe. La formule splénique est plus en faveur d'une réticulo-myélose que d'une granulomatose dont on sait la rareté de la formule splénique pure.

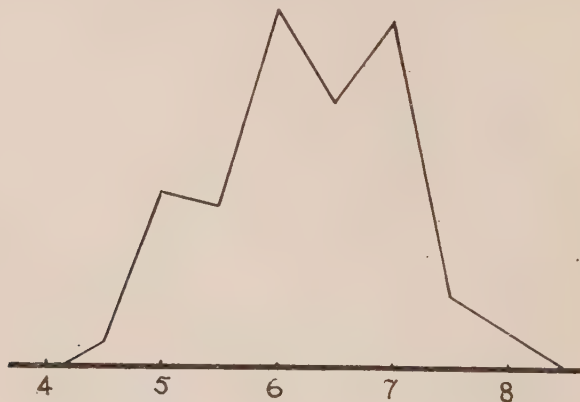


FIG. 9.

Médullogramme le 2 Juin 1951.

La ponction faite avec difficulté dans l'os coxal ramène plus de sang que de moelle. Cependant, quelques débris médullaires existent.

Macroscopiquement, moelle très pauvre, aspect atypique des éléments jeunes (promyélo, myéloblastes) qui présentent d'énormes granulations.

Myéloblastes	3
Hémohistioblastes	2
Hémocytoblastes	3
Promyélocytes neutro	5
Myélocytes neutro	6
Métamyélocytes neutro	7

Myélocytes baso	1
Promyélocytes éosino	1
Myélocytes éosino	10
Métamyélocytes éosino	1
Polynucléaires éosino	3
Erythroblastes baso	1
Erythroblastes polychromat.	4
Erythroblastes orthochromat.	1
Hématies nucléées	1
Lymphocytes	6
Moyens mono	3
Monocytes	9
Cellules endoth.	2
Cellules de Turck.....	3

Malgré la thérapeutique par le fer 809 intra-veineux (10 injections du 1 au 10 juin), on a plutôt une chute globulaire.

Numération du 11 juin 1951 : G.R. : 2.630.000 ; G.B. : 5.600.

Myélocytes	10
Polynucléaires	71
Eosinophiles	4
Lymphocytes	4
Grands mono	11
Plaquettes	280.000

C) Syndromes apparentés

OBSERVATION N° 13

Service du Professeur CROIZAT (N° 4080-VIII).

POLYGLOBULIE AU COURS D'UNE MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE SPLENOMÉGALIQUE. TRAITEMENT PAR LE P. 32

Mme A... est suivie dans le service depuis 1949 pour une myélose aleucémique.

En 1944, la malade commence à présenter des hématomes pour des chocs minimes, en particulier un volumineux hématome du genou.

En 1947, on note l'existence d'une grosse rate.

En octobre, l'état général est modérément touché, la rate atteint l'ombilic, le foie est légèrement augmenté de volume, il existe un purpura très net des membres inférieurs et des ecchymoses multiples, le signe du lacet est positif. A noter qu'il n'existait aucun antécédent hémorragique avant 1944.

L'examen du sang périphérique donne les résultats suivants : Globules rouges, 6.450.000 ; Globules blancs, 12.000.

La formule sanguine est normale, mis à part la présence de quelques myélocytes (4 %). Les plaquettes sont fortement diminuées (32.000) et de petite taille.

Le médullogramme est normal et le splénogramme montre une formule myéloïde typique avec myélocytes, proérythroblastes et mégacaryocytes.

On porte le diagnostic de myélose polyglobulique.

Du 16 au 27 octobre 1949, la malade reçoit un traitement radiothérapique sur deux champs spléniques, à raison de 500 rayons par champ.

Les résultats sont satisfaisants, la rate diminue de volume, le chiffre des globules rouges est ramené à 4.250.000, et celui des globules blancs à 6.000.

En janvier 1950, on observe une rechute avec : 5.146.000 globules rouges ; 20.000 globules blancs, et surtout un volume plasmatique de 5 litres et un volume sanguin de 10 litres, donc doublé.

Devant les résultats partiels de la radiothérapie, on donne au malade les doses suivantes de radiophosphore :

3 millicuries le 19 janvier ;

5 millicuries le 23 janvier.

3 millicuries le 27 janvier ;

Il faut attendre mars 1950 pour que l'effet de ces doses soit manifeste, et le 3 avril 1950 la rate a nettement diminué de volume, les chiffres globulaires sont les suivants : 3.670.000 globules rouges ; 8.000 globules blancs.

Le volume plasmatique est descendu à 3,4 litres et le volume sanguin à 5,2 litres, donc à la normale.

Pendant tout le reste de l'année 1950, l'état de la malade est resté très bon.

Lors de l'examen de février 1951, elle présentait encore quelques hématomes des membres inférieurs. L'état général était excellent. La rate avait augmenté de volume par rapport à avril 1950. La numération globulaire donnait les résultats suivants : Globules rouges, 3.250.000 ; Leucocytes, 9.000, avec une formule leucocytaire normale.

Le volume plasmatique était de 2,9 litres, et le volume sanguin total de 4,9 litres. La ponction sternale a montré une moelle normalement active avec mégacaryocytes plutôt abondants, et l'examen du frottis obtenu par ponction splénique a donné le résultat suivant : rate réticulo-fibreuse avec légère réaction myéloïde.

Fait curieux, les plaquettes qui avaient jusque-là toujours été très diminuées et de petites tailles, sont revenues à leur chiffre normal et à une taille plutôt grande quelques-unes sont géantes, de la taille d'un globule rouge.

En somme toutes les investigations récentes ont donné un résultat normal et montrent un arrêt de l'évolutivité de la maladie.

En résumé, malade atteinte de myélose polyglobulique dont l'affection est actuellement stabilisée depuis 10 mois, après trois doses de radio-phosphore représentant 11 millicuries au total.

OBSERVATION N° 14

Service du Professeur CROIZAT (N° 4727).

MYÉLOSE ALEUCÉMIQUE POLYGLOBULIQUE TRAITEMENT PAR LE RADIOPHOSPHORE

M. D..., 58 ans. La maladie a débuté en 1940, par les troubles habituels de la maladie de Vaquez. Depuis lors, l'évolution a été entrecoupée d'épisodes divers : phlébite superficielle des membres

inférieurs en 1944 et 1945, hémoptysie épisodique de 1944 à 1949 éti-
quetées laryngo-pharyngées, phlébite du bras gauche en 1949.

Le malade a été traité en 1945 par la phénylhydrazine avec
une nette amélioration. En 1947, alors que le chiffre des globules
rouges est à 11 millions, il est traité par les ankylostomes qui rédui-
sent la polyglobulie pendant plusieurs mois.

En juin 1949, on fait un deuxième traitement par ankylostomes
qui ramène le chiffre des globules rouges à 7 millions, la tension
artérielle à 15,7 ; il n'y a pas de rate palpable. Le volume plasma-
tique est de 4,3 litres, soit 66 kg. (chiffre normal, 50) et le volume
sanguin total de 10 litres, soit 154 cc. par kg. (chiffre normal 90).

Les doses de *phosphore* ont été données au rythme suivant :

- 5 millicuries le 20 avril 1950 ;
- 10 millicuries le 20 mai 1950 ;
- 5 millicuries le 15 juin 1950.

Chez ce malade, on observe d'abord une élévation importante
du chiffre des globules rouges qui atteignent 8.600.000 le 22 mai,
un mois après le début du traitement. Passé ce délai, la chute
s'amorce et progresse régulièrement. Le 14 juin 1950, le chiffre des
globules rouges est à 6.400.000. Les signes fonctionnels et les signes
physiques sont beaucoup plus améliorés que ne l'indique l'hémato-
logie. Le 22 juillet 1951, le malade est en excellent état, bien que
le chiffre des globules rouges soit encore à 5.800.000. Depuis lors, le
malade va très bien, il ne présente aucun trouble fonctionnel et une
dernière numération, pratiquée le 7 février 1951, indique : 3.200.000
globules rouges ; 6.000 globules blancs.

Nous voyons là un effet très prolongé et très marqué d'une dose
totale de radiophosphore relativement faible.

En conclusion : Malade atteint de maladie de Vaquez qui a pré-
senté, après trois doses de radiophosphore, représentant au total
20 millicuries, une rémission complète qui se maintient depuis huit
mois.

OBSERVATION N° 15

Service du Professeur CROIZAT (N° 5779 XVI).

ANÉMIE DE BIERMER

**HYPOCHROME MÉGALOBLASTIQUE AVEC ANACHLORHYDRIE
GUÉRISON SPECTACULAIRE AVEC 60 γ DE VITAMINE B 12
ET UNE DOSE IMPORTANTE DE FER**

Mme Di Pa... Justine, 46 ans, est hospitalisée le 7 février 1951
pour une anémie.

Dans ses antécédents, on ne relève rien de particulier. Depuis
six mois la malade perd ses forces, elle est de plus en plus dyspnéi-
que. Elle présente, en outre, des troubles digestifs. Le matin à jeun,
elle a des nausées, et vomit quelques gorgées de bile presque tous
les jours. Elle souffre d'une dysphagie haute.

Malgré un dégoût des graisses et des œufs, il n'y a pas d'ano-
rexie.

A l'entrée dans le service, malade de 46 ans extrêmement asthé-
nique, fébrile, au faciès pâle, jaune, bouffi. Les conjonctives, les
lèvres et la muqueuse buccale sont décolorées. La langue est un

peu saburrale, elle n'est pas décapillée. Tout le corps est jaune pâle, particulièrement les doigts.

Le bilan hématologique est en faveur d'une anémie de Biermer.

Numération : G.R. : 1.200.000 ; G.B. : 6.000 ; Hb. : 24 % ; V.G. : 1 ; Ht : 15% ; Vm : 125 ; C.C.H.M. : 25 %.

Formule :

Myélocytes	2
Métamyélocytes	2
Polynucléaires	48
Eosinophiles	2
Lymphocytes	26
Moyens mono	16
Grands mono	4

Myélogramme :

Hémohistioblastes	1
Hémocytoblastes	1
Promyélocytes neutro	2
Myélocytes neutro	2
Métamyélocytes neutro	10
Polynucléaires neutro	15
Polynucléaires éosino	1
Mégaloblastes baso	5
Mégaloblastes polychromat.	25
Mégaloblastes orthochromat.	14
Cellules endothéliales	3
Plasmocytes	1
Proérythroblastes	1
Erythroblastes baso	1
Erythroblastes polychromat.	4
Erythroblastes orthochromat.	6
Globules rouges nucléés	2
Lymphocytes	2
Moyens mono	4

5 mitoses sur 100. Enormes métamyélocytes. Mais si la réaction mégalocytaire est intense, l'ensemble médullaire est peu riche.

EXAMEN GASTRIQUE.

	HCl libre	Acidité totale
	0	0,36
1/4 h.	0	0,66
1/2 h.	0	0,88
3/4 h.	0	0,94

La gastroscopie montre une muqueuse pâle, lisse dans son ensemble, donc atrophique. Par place, aussi bien sur la petite courbure que sur la face antérieure, il existe des plaques blanchâtres.

BILAN HÉPATIQUE :

Mac Lagan : 2,5 ; Takata : 0 ; Hanger, — ; H.V.D.B. : 0,7 ; Temps de coagulation : 9 min. ; Prothrombine : 100 % ; Fibrine : 2,50 g. ; B. W. : négatif.

Le 9 février, la malade reçoit 60 γ de vitamine B 12, et en trois jours, elle a gagné 450.000 G.R. Cependant, la valeur globulaire reste à 0,75. Il s'agit donc vraisemblablement d'une anémie hypochrome mégaloblastique.

La formule sanguine frappe également sur plusieurs points. Chiffre bas des polynucléaires.

Chiffre très élevé des globules rouges nucléés.

G.R. : 1.650.000 ; G.B. : 8.000 ; Hgb : 25 % ; V.G. : 0,75 ; Ht : 16.

Formule :

Métamyélocytes	3
Polynucléaires	38
Polynucléaires éosino	2
Lymphocytes	15
Moyens mono	15
Grands mono	14
Erythroblastes polychromat.	2
Erythroblastes orthochromat.	2
Globules rouges nucléés	9

Le malade reçoit alors chaque jour une ampoule de fer intra-veineux.

Le 16 février, la montée globulaire atteint 3.200.000. Le taux d'hémoglobine 51 %. La valeur globulaire est à 0,80.

Le 23 février, le bilan hématologique est le suivant :

Numération : G.R. : 4.000.000.

Formule :

Polynucléaires	43
Eosinophiles	2
Lymphocytes	25
Moyens mono	15
Grands mono	15

OBSERVATION N° 16

Service du Professeur CROIZAT, (publiée dans Le Sang, 1951).

M. D... âgé de 47 ans est hospitalisé dans le service pour une anémie grave, le 10 janvier 1950. Cette anémie évolue depuis décembre 1949, elle est accompagnée de nausées, sans autres troubles digestifs, d'insomnie, d'amaigrissement. Dans ses antécédents, on ne relève rien.

L'examen est entièrement négatif, la tension est à 9,5/5.

Le bilan hématologique révèle :

G.R. : 1.720.000 ; Vm : 110 ; Dm : 7 ; Hb : 36 g. p. 1000 ; Vg : 0,81 ; C.C.H.M. : 19 %.

La courbe de Price Jones révèle, à côté de son aspect microcytaire général, un contingent macrocytaire associé au contingent normocytaire, si bien que l'anisocytose est de 15 %. Ainsi anémie microcytaire hypochrome très grave.

G.B. : 13.000 ; la formule est très normale, sans neutropénie.

Devant de tels faits, on s'attend à une très forte érythroblastose médullaire. Il n'en est rien, comme en témoigne le myélogramme initial que nous donnons ici avec les myélogrammes post-thérapeutiques.

	12-1-50	2-2-50	15-2-50
Hémohistioblastes	2	0	1
Hémocytoblastes	0	0	1
Myéloblastes	15	0	4
Promyélocytes	2	2	3
Myélocytes	9	20	17
Métamyélocytes	4	8	14
Polynucléaires éosinophiles	15	11	17
Myélocytes	2	4	3
Polynucléaires éosinophiles	0	1	1
Proérythroblastes	0	1	2
Erythroblastes basophiles	1	7	5
Erythroblastes polychromat.	3	19	11
Erythroblastes orthochromat. ..	9	18	12
Hématies nucléées	0	3	0
Lymphocytes	1		7
Monocytes	15	4	0
Cellules endothéliales	12	2	0
Plasmocytes	10	0	2

Il est bien évident que l'absence d'érythroblastes, l'importance de la réaction lymphomonocytaire et plasmocytaire fait envisager le diagnostic d'anémie hypoplastique. Cependant l'aspect microcytaire et hypochrome fait penser à une anémie sidéropénique.

BILAN DIGESTIF.

Il permet de révéler une hypochlorhydrie avec réponse tardive et minime à l'histamine (0,73); alors qu'avant existaient une achylie et une baisse très importante de l'acidité totale.

Les bilans hémorragiques, parasitologiques, radiographiques, les réactions de floculation, sont négatifs.

Il existe une hypoprotéïnémie à 50 gr. par litre, une hypocholestérolémie à 0,80 g. p. 1000.

Par ailleurs, le bilan est négatif et l'on admet le diagnostic possible d'anémie microcytaire et hypochrome essentielle chez un homme.

EVOLUTION.

Le malade est traité par le fer *per os* à la dose de six comprimés à 0,40 de fer par jour.

Au bout de huit jours de traitement, l'amélioration est manifeste : les G.R. atteignent 2.440.000 ; l'Hb : 64 g. p. 1000 ; la valeur globulaire est à 0,8 et la C.C.H.M. : 26 %. La microcytose est identique sur la courbe de Price Jones, elle s'accroît même, car le pourcentage de macrocytes diminue très rapidement. Dm : 6,8 anisocytose : 12 %.

On adjoint à ce fer une ampoule intra-veineuse de fer par jour.

Huit jours après le début de ce second traitement, soit 17 jours après le début du traitement martial, on note une amélioration continue : G.R. : 3.225.000. Vingt-et-un jours après le début, on note : G.R. : 3.441.000 ; Vm : 108 ; Dm : 7,1 ; Hb : 115 g. p. 1000 ; VG : 1 ; C.C.H.M. : 31 %. La courbe de Price Jones se modifie, la microcytose s'estompe, l'anisocytose aussi (9 %), mais un petit contingent macrocytaire est apparu, sans doute dû aux réticulocytes. Cette période coïncide avec une érythroblastose médullaire de 48 %.

L'amélioration continue et le malade sort le 17 février 1950 ayant repris 2 kg. G.R. : 3.900.000 ; Vm : 94 ; Dm : 7,5 ; Hb : 125 g. p. 1000 ; VG : 1 ; C.C.H.M. : 32 %. La courbe de Price Jones est très proche de la normale et l'anisocytose est de 8,9 %.

Le malade est revu le 10 mai 1950, il va bien, mais présente une aphonie, peut-être en relation avec un cancer du larynx. Il conti-

nue à prendre à intervalle régulier, depuis sa sortie, six comprimés de fer tous les jours pendant quinze jours, avec arrêt de dix jours.

LE BILAN HÉMATOLOGIQUE.

Il permet de constater une guérison complète. G.R. 4.600.000 ; Vm : 88 ; Dm : 7,2 ; Hb : 152 g. p. 1000 ; V.G. : 1 ; C.C.H.M. 33 %. La courbe de Price Jones est absolument normale sans anisocytose (7 %). La déviation standard est de 0,52. Plus de microcytes.

Le malade est revu en septembre 1950, il va bien quoique son aphonie ne soit pas changée. Il continue à suivre un traitement irrégulier et, hématologiquement, il reste guéri avec G.R. 4.400.000 ; Hb : 150 ; V.G. : 1.

OBSERVATION N° 17

Service du Professeur CROIZAT (3651-XVI).

Publiée dans *Le Sang* (2) 1951.

Mme Wa..., 75 ans, est hospitalisée dans le service en avril 1949, pour une anémie grave évoluant depuis un mois, accompagnée d'un amaigrissement important d'une décapillation de la langue.

Le bilan digestif permet de découvrir une *achylie* complète avec disparition complète des plis de la muqueuse gastrique aspect rose pâle de celle-ci à la gastroscopie.

Tout le reste du bilan digestif, parasitologique, hémorragique est négatif.

Le sang périphérique permet de constater une anémie à 2.600.000 avec Vm : 69 ; Dm : 6,9.

La courbe de Price Jones faiblement anisocytaire (10 %) est typiquement celle de l'anémie hypochrome microcytaire essentielle. Hb : 36 g. p. 1000 ; V.G. : 0,50 ; C.C.H.M. : 21 %.

En somme anémie hypochrome microcytaire achylique essentielle.

On attend un myélogramme érythroblastique. Nous donnons les myélogrammes faits avant et après sidérothérapie.

	Avant (12-5-49)	Après (9-6-49)
Hémocytoblastes	3	1
Hémohistioblastes	3	
Myéloblastes	0	3
Promyélocytes neutrophiles	3	4
Myélocytes	21	17
Métamyélocytes	14	16
Polynucléaires	20	21
Polynucléaires éosinophiles	2	4
Proérythroblastos	1	1
Erythroblastos basophiles	1	1
Erythroblastos polychromatoph.	3	6
Erythroblastos orthochromatiqu.	6	6
Hématies nucléées	5	8
Lymphocytes	8	7
Monocytes	3	2
Plasmocytes	3	3
Cellules de Turck	2	

Le 9 juin, le chiffre des globules rouges atteignait 3.800.000, la valeur globulaire 1. Et un mois plus tard la malade quittait le service guérie. Depuis, elle fait quelques petites cures d'entretien avec du fer *per os* et n'a pas rechuté. Cette malade avait été traitée par le fer I.V. lors de la déglobulisation massive ; par la suite, le fer *per os* évita toute rechute.

CONCLUSIONS

La myélose aleucémique est un syndrome qui a pris droit de cité en hématologie ces dernières années. Pour cette raison, il nous a paru opportun de tenter une étude de l'anémie dans les myéloses aleucémiques à la lumière des données de l'érythrocytométrie.

Notre étude nous a révélé les faits suivants :

L'anémie des myéloses aleucémiques *avec lésions osseuses* est dans la majorité des cas *hypochrome à très nette tendance microcytaire*, rarement hypochrome et normocytaire, tandis que l'anémie des myéloses aleucémiques *sans troubles osseux* est dans la majorité des cas *normochrome et normocytaire*, exceptionnellement microcytaire et normochrome quand existe un net hypofonctionnement médullaire.

Quand existe une hyperplasie médullaire, avec hypoplasie splénique, les mêmes phénomènes se reproduisent : si l'érythropoïèse splénique est intense un apport macrocytaire existe.

La sidérothérapie donne parfois des résultats partiels et inconstants, mais cependant suffisamment nets dans certaines observations avec sclérose médullaire.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
CROIZAT

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 5-mars 1952.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- AGNER (K. J.), ANDERSON (N. S. E.) et NORDERSON (N. C.). — Intravenous iron therapy. *Acta haemat.*, 193, 211, aori 1943.
- ASHEKENAZY (A.). — Problèmes biochimiques de l'érythropoïèse. *Le Sang*, 17, 1946.
- ASTALDI (G.). — Sulla cultura in vitro del midollo osseo in un caso di atrophia mieloide progressiva. *Haemat.*, 23, 349-363, 1941.
- APITZ (K.). — Zur kistogenise der Knochen veränderungen bei osteosklerotischer anamic Verhandl. *Deutsch. path. Gsellsch.*, 487-494, 1943.
- AUBERT (Mlle). — Les myéloses aleucémiques. *Thèse Lyon*, 1939.
- BARNES (D. W. H.), LOUTIT (M. et J. F.) et REEVE (J. B.). — Une comparaison des évaluations des volumes des hématies circulantes données par la méthode des hématies marquées d'ASHEY et par la méthode de l'hématocrite chez l'homme. *Clin. Scient.*, 7, 135-154, 1948.
- BELL (J. B.), THOMAS (F. K.) and MEANS (J. H.). — Studies on the red cell diameter in health and in pernicious anamia.
- BERSTEIN (J.). — Vergleich und praktischen Wert der Methoden zur Bestimmungen der Erythrocytendurmessers. *Folia Haemat.*, 5, 456, 1934.
- BOSH (H. E.). — Neue Möglichkeiten Praktischen Anamidiagnostick Ergebnisse der Erythrocytenmetrie. *Munchen Med. Woch.*, 1946, 1934.
- BRESBORES (J. V.). — Über grosse Volumen und Form der menschlichen Erythrocyten und der zuzammen hang. I. Die physiologische anisocytose. *Arch. F. Inn. Med. (Wienn)*, 12, 234, 1926.
- BRUGSGH (J. T.). — Beitrage zur Pathologie der Erythrocytengrosse. *Folia Hoemat.*, 51, 261, 1934.
- BLOON (M. A.) and BLOOM (W.). — The radiosensivity of erythroblasts. *J. Lab. et Clin. Med.*, 654-659, 1947.

- CHURG (J.) and WACHSTEIN (M.). — Osteosclerosis myelofibrosis and leukemia. *Am. J. M. Sc.*, 207, 141-152, 1944.
- CHAPMAN (E. M.). — Osteosclerotic anêmia. *Am. J. M. Sc.*, 185, 171, 1933.
- CARTWRIGHT (G. E.) et WINTROBE (M. M.). — Hematopoiesis. *Annual Rev. Physic.*, 11, 355, 1949.
- CASSER (C.). — Le problème de l'anémie. *Ann. Pédiat.*, 171, 391, 1948.
- CASTEL (W.) and MINOT (G. R.). — Patological physiology and clinical description of the anaemias. 1 vol., New-York, 1936.
- CAZAL (P.). — Le syndrome d'irritation médullaire et son évolution vers l'aplasie. *Le Sang*, 19, 527, 1948.
- Nouvelles techniques hématologiques dans les anémies. *Les actualités hématologiques*, 1 vol., 1950.
- CHENEY (G.). — The megalocytic hypochromic anaemia of pancreatic disease. *Folia Haemat.*, 56, 28, 1937.
- COLLINS and ROSE. — The nature of anemia in leukemia. *J. Path. Bact.*, 60, 63, 1948.
- CONTE-MAROITA (R.). — Le comportement du fer sérique et de la carence en fer dans l'anémie pernicieuse. *Policlin.*, 53, 118, 1946.
- CREYSSSEL (R.) et BOSSON (P.). — Les indications du fer dans les anémies. *France médicale*, (16), 15-18, 1950.
- CROIZAT (P.), CREYSSSEL (R.), BOSSON (P.) et MOREL (P.). — Les anémies hypoplastiques ferriprives. *Le Sang*, 24, 2, 1950.
- CROIZAT (P.), CREYSSSEL (R.), BOSSON (P.), FRANÇOIS et MOREL (P.). — Deux cas d'anémie mégaloblastique non biernérienne. *Lyon Médical*, 1949.
- CROIZAT (P.), NOËL (G.), REVOL (A.). — Hématologie clinique. Lyon, 1951, Camugli édît.
- CHAPMAN (E. M.). — Osteosclerosis anaemia. *Am. J. M. Sc.*, 185, 171, 1933.
- DONHAUSER (J. L.). — Human spleen as an hematoplastic organ, as exemplified in a case of splenomegaly with sclerosis of bone marrow. *J. exp. Med.*, 10, 559, 1908.
- DOWNEY and NORDLAND. — Hematologic and histologic study of a case of myeloid megacaryocytic hepato-splenomegaly. *Folia Haemat.*, 1, 39, 1939.
- DAVIDSON. — The mechanism of megaloblast blood formation. *Cambridge Med. J.*, 64, 474, 1939.
- DONNER (L.). — Le fer plasmatique dans les maladies du sang. *Cason. Lekceek*, 86, 11, 1947.

- DUBOIS-FERRIÈRE (H.). — De l'utilité des ponctions d'organes pour le diagnostic hématologique. *Praxis*, 38, 1949.
- ERF (L. A.), HERBUT (P. A.). — Primary and secondary myelofibrosis. *Ann. Int. Med.*, 21, 863, 1944.
- EMILE-WEILL (P.), PERLES (S.). — La ponction sternale, 1 Vol. Masson, Paris, 1938.
- EMMONS (W. F.). — The interrelation of number, volume diameter, and area of mammalian erythrocytes. *J. Phys.*, 64, 215, 1928.
- RATH (C. E.), HASKINS (D.), FINCH (S.), FLUTARY (R. G.). — Iron metabolism. The pathophysiology of iron storage. *Blood*, 5, 1950.
- FINCH (S. C.), HASKING (D.), FINCH (C. A.). — Hematopoiesis in man. Iron as limiting factor. *Lin. Invest.* 29, 1078, 1950.
- FRUHLING (L.), ROGER (S.), SPEHLER (H.). — Contribution à l'étude de la physiopathologie de la moelle osseuse de la maladie de Biermer. Le problème du mégalo-blaste. *Le Sang*, 20, 164, 1949.
- GOETSCH (A. T.), MOORE (L. V.), MINNICH (V.). — Observations on effect of massive doses of iron given intravenously to patients With hypochromic anaemia. *Blood*, 1, 129, 1946.
- GROSCCK (L. C.), STIFEL (J. L.). — The diameter of the red blood cells in the differentiation of anaemias. *Arch. Int. Med.*, 36, 874, 1925.
- GUNTER (H.). — Formproblem an menschlichen Erythrocyten. *Fol. Haem.*, 35, 383, 1928.
- GUICHARD (A.). — Les hémopathies ostéotropes. *Le Sang*, 17, 6, 1946.
- HAGUEDORN (Von K.). — *Zeitsch. für Klin. Med.*, 104, 124, 1926.
- HELLER (E. L.), LEWISOHN (M. G.) et PALIN (W. E.). — Aleukemic myelosis. *Am. J. Path.*, 23, 327, 1947.
- HEWER (T. F.). — Megacariocytic myelosis with osteosclerosis. *J. Path. Bact.*, 45, 383, 1937.
- HADEN (R. L.). — The volume, diameter, and shape of the erythrocyte. *Fol. Haem.*, 56, 88, 1936.
- HAHN (P. F.). — Metabolism of iron. *Medicin*, 16, 249, 1947.
- HAHN (P. F.), BALE (W. F.), LAWRENCE (F. D.) et WHIPPLE (G. H.). — Radioactive iron and its metabolism in anaemia. *J. Exp. Med.*, 505, 731, 1939.
- HEMMELE (G.). — Métabolisme du fer. 1 vol. Masson éd., Paris, 1951.
- HERVIER (P.) et LAVERGNE (G. H.). — Mesure directe de l'épaisseur moyenne des hématies et de la spérocytose. *Le Sang*, 17, 6, 1946.
- HIFFWAIR (A.). — Les anémies par manque de fer et leur traitement. *Klin. Med.*, 970, 979, 1948.

- JACOBSON (S. A. M.). — Myeloid leukemia with osteosclerosis. *Arch. Path.*, 15, 603-604, 1933.
- JSINSKY (B.). — Les états de déficience en fer et leur thérapeutique par de nouveaux sels ferriques. *Heiv. Act. Med.*, 16-6-1949.
- JONES (O. P.). — Morphologic, physiologic, chemical and biologic distinction of megaloblastes. *Arch. Path.*, 1943.
- JOUIER (B. J.). — Etude de quelques cas de pathologie sidéropénique. La place des injections intra-veineuses de fer dans leur traitement. *Thèse Paris*, 1949.
- KAUFMANN (J.) et MATHISEN (A. K.). — Myelofibrosis. *Can. M. A. J.*, 55, 111.
- LIERERKERR (W.). — Zur Methodik der Erythrocytenmessungen. *Klin. Woch.*, 16, 17, 1951.
- METTIER (S. R.) et RUSK (E. C.). — Fibrosis in bone marrow. *Am. J. Path.*, 13, 377, 1951.
- MENDELOFF (J.) and ROSENTHAL. — Leukoerythroblastic anemia with diffuse osteosclerosis. *Ann. Int. Med.*, 19, 518, 332, 1943.
- MALLARMÉ (J.) et LAVERGNE (H.). — Maladie de Biermer hypochrome. *Le Sang*, 19, 465, 1948.
- MALLARMK (J.). — Le myélogramme normal et pathologique par ponction sternale. *Thèse Paris*, 1937. Doin édit
- NAUWERCK (C.) et MORITZ (P.). — Atypische Leukamie mit osteosklerose. *Deutsch. Arch. fur Klin. Med.*, 1905, p. 558.
- NISSIM (J. A.). — Intravenous iron administration of iron. *Lancet*, 49, 1947.
- PITTALUGA (G.). — Les anémies ferrisensibles. *Revista Med. Cubana*, 55, 2, 1944.
- PUCI (A.) et MOTTI (M.). — Fer et anémie perniciose. *Il Policlin.*, 57, 417, 1950.
- RAMSEY (A. S.). — Intravenous iron in the treatment of anaemia. *Brit. Med. J.*, 1, 1109, 1950.
- REVOL (L.). — L'exploration de la moelle osseuse par ponction sternale. *Thèse Lyon*, 1937.
- RIONDET (P.). — Les myéloses aleucémiques. *Thèse Lyon*, 1942.
- ROSS (J. F.). — Metabolism of inorganic and hemoglobin iron. *J. Clin. Invest.*, 25, 933, 1946.
- STEPHENS (D. H.) et BREDECK (J. F.). — Aleukemic myelosis with osteosclerosis. *Ann. Int. Med.*, 6, 1087, 1932.
- SCHALM (L.). — The determination of the mean red blood cell diameter and its clinical value. *Folia Haemat.*, 63, 34, 1940.
- SOTO (R.). — Aplasia et hypoplasia médullaire. *Boll. Med. H. Inf. Mexico*, 4, 478, 1949.

- TAYLOR (H. E.) et SMITH (R. P.). — Marrow sclerosis associated with massive myeloid splenomegaly. *Arch. Path.*, 31, 805, 1941.
- TZANCK (A.) et DREYFUS (A.). — La ponction sternale dans les anémies. *Le Sang*, 11, 300, 1937.
- VAUGHAN (J. M.) and HARRISON (C. V.). — Leucoerythroblastic anemia and myelosclerosis. *J. Path. Bact.*, 48, 339, 1939.
- VAUGHAN (J. M.) et GOODHART (G.). — A comparative study of red cells diameter and red cell volume measurement. *Lancet*, 513, 1934.
- WILKIMSON (J. F.). — Les anémies mégalo-cytaires. *Lancet*, 249, 1949.
- WINTROBE (M. M.). — The direct calculation of the volume and hemoglobin content of the erythrocyte. *Am. J. Clin. Path.*, 1, 147, 1931.
- ZADECK. — Osteosklerotische anaemie. *Klin. Wochenschrift.*, 23 sept. 1928, p. 1848.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11

CHAPITRE I

1. — Moyens d'étude	13
2. — Aspect biométrique du sang périphérique	15
3. — Aspect de l'érythropoïèse médullaire	18
4. — Aspect de l'érythropoïèse dans la rate	21
<i>Essai de corrélation entre l'image sanguine et les érythropoïèses médullaires et spléniques</i>	<i>23</i>

CHAPITRE II

1. — Formes hématologiques de la myélose aleucémique	27
2. — Diagnostic hématologique de la myélose aleucémique	28
3. — Pronostic hématologique	29
4. — Traitement	30

<i>Interprétation pathogénique des myéloses aleucémiques et de leurs anémies</i>	34
--	----

OBSERVATIONS

A) Les myéloses aleucémiques avec anémie hypochrome et microcytose sidéro-sensible	47
B) Les myéloses aleucémiques avec anémie normo- chrome et normocytaire	69
C) Syndromes apparentés	77

CONCLUSIONS	85
-------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	87
---------------------	----

